



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

A INFECÇÃO FÚNGICA EM SAÚDE PÚBLICA

Trabalho submetido por
Inês Carranca de Almeida
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2015



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

A INFECÇÃO FÚNGICA EM SAÚDE PÚBLICA

Trabalho submetido por
Inês Carranca de Almeida
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Mestre Teresa Maria da Silva do Nascimento

outubro de 2015

Dedicatória:

Aos meus avós.

Agradecimentos:

Agradeço há minha orientadora, Mestre Teresa Maria da Silva do Nascimento, por me orientar na elaboração desta tese com muita dedicação e por toda a preciosa ajuda.

Aos meus avós, sem eles e sem a sua ajuda não teria sido possível concluir este curso. Sentir a felicidade da minha avó quando percebeu que já estava, e que eu ia, finalmente, acabar de estudar, fez-me perceber que o amor de avó é, tanto quando pode ser, igual ao de uma mãe.

Agradeço com todo o meu coração aos meus pais, por todos os esforços e todo o trabalho que tiveram para que fosse possível chegar aqui. Todos os ensinamentos, todos os sermões, todas as negações e todas as afirmações, tudo aquilo que me torna hoje a pessoa que sou. Só eu sei como vos amo.

Não sei o que seria da minha vida sem irmãos, por isso agradeço aos meus. Ana, António e Madalena obrigada por toda a alegria e companheirismo.

Às minhas sobrinhas, que ainda sem perceberem, fazem-me ver, nos momentos mais stressantes e tristes, um positivismo e uma alegria, tão genuína, tão pura e tão característica das crianças.

Ao meu namorado, Pedro, pela paciência e pelas brincadeiras nos momentos mais difíceis desta longa etapa da faculdade, por nunca me ter deixado ir a baixo e por nunca ter duvidado que eu conseguia mesmo quando eu própria o duvidei.

Aos meus companheiros de faculdade Ana Borges, Carlota Costa Matos, Rafael Pinto e Paulo Gomes, por nunca me deixarem ir a baixo em alturas críticas e por todos os momentos que me proporcionaram nestes anos de faculdade.

Às minhas de sempre e para sempre amigas de infância Catarina Pereira, Cris Rebelo, Mariana Borralho e Sara Mateus por todos os momentos de motivação e de diversão. É tão bom descontrair ao lado de quem mais gostamos.

Aos meus primos, que sendo mais de 30, conseguiram todos, consequência da tecnologia, apoiar-me e fazer dos momentos caóticos um momento de gargalhada.

Obrigada a todos, sem vocês nada disto seria possível.

Resumo:

Neste trabalho aborda-se as características taxonómicas e biológicas, assim como, a epidemiologia e mortalidade dos principais géneros fúngicos com interesse para a saúde pública: *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Fusarium*, *Pneumocystis* e *Zygomycetes*.

De acordo com os estudos epidemiológicos, nos últimos anos, houve, para a maioria dos fungos estudados, um aumento da incidência de pacientes com infeções fúngicas nosocomiais, sendo que este aumento depende de vários fatores como a geografia, o hospedeiro e ainda o próprio fungo.

Estes fungos possuem características que lhes conferem patogenicidade, no entanto, o estado imunitário do hospedeiro mostra ter uma grande importância para o desenvolvimento de infeções graves. De facto, um sistema imunitário debilitado possibilita aos fungos, considerados oportunistas, exprimirem a sua virulência. Assim, o género masculino parece ser mais afetado por infeções fúngicas do que o feminino e os fatores subjacentes mais comuns são: doença hematológica, transplante de órgãos sólidos, patologia respiratória, infeção pelo VIH e uso de medicamentos imunossuppressores. A resistência aos fármacos antifúngicos também parece ser uma causa para o aumento de infeções fúngicas na última década.

A mortalidade associada aos géneros fúngicos estudados é elevada e varia entre 25-40% para *Candida*, 28-46% para *Aspergillus*, 21-33% para *Cryptococcus* e 32-65% para *Zygomycetes*. A mortalidade encontrada para *Fusarium* é de 46% e para *Pneumocystis* de 28%.

Todos estes indicativos demonstram a importância de efetuar estudos epidemiológicos das infeções invasivas causadas por fungos, pois cada vez mais constituem um problema na saúde pública.

Palavras-Chave: Infeções fúngicas invasivas; Epidemiologia; Imunocomprometido; Mortalidade

Abstract:

This paper addresses to the taxonomic and biological characteristics as well as the epidemiology and mortality of the main fungal genera with interest to public health: *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Fusarium*, *Pneumocystis* and *Zygomycetes*.

According to epidemiological studies in recent years, there has been, for most fungi studied, an increase in the incidence of patients with nosocomial fungal infections, and this increase depends on various factors such as geography, the host and the fungus itself.

These fungi have characteristics that confer pathogenicity, however, the immune status of the host is shown to have a great importance for the development of serious infections. In fact a weaken immune system of the host enables fungi considered opportunistic express their virulence. Thus, the males seem to be more affected by fungal infections than females and the most common risk factors are malignant hematological diseases, organ transplant, respiratory disease, HIV infection and use of immunosuppressive drugs. The resistance to antifungal drugs also appears to be a cause of the increase of fungal infections in the last decade.

Mortality is high and ranges between 25-40% for *Candida*, 28-46% for *Aspergillus*, 21-33% for *Cryptococcus* and 32-65% for *Zygomycetes*. Mortality for *Fusarium* was found to be 46% and *Pneumocystis* 28%.

All these factors show the importance of epidemiological studies of invasive infections caused by fungi as it increases as a problem in public health.

Key-Words: invasive fungal infections; epidemiology; immunocompromised; mortality

Índice Geral

Índice de figuras:	13
Índice de tabelas:	15
Lista de abreviaturas:	17
1. Introdução:	19
2. Objetivo:	23
3. Taxonomia e Biologia	25
3.1 Fungos Leveduriformes	25
3.1.1 <i>Candida</i> spp	25
3.1.2 <i>Cryptococcus</i>	27
3.2 Fungos Filamentosos	27
3.2.1 <i>Aspergillus</i>	27
3.2.2 <i>Fusarium</i>	29
3.2.3 <i>Pneumocystis</i>	31
3.2.4 <i>Zygomycetes</i>	32
4. Epidemiologia:	35
4.1 Estudos epidemiológicos	35
4.1.1 Fungos Leveduriformes	35
4.1.2 Fungos Filamentosos	41
4.2 Mortalidade	48
4.3 Realidade em Portugal	51
4.4 Custos económicos	53
5. Tratamento:	55
6. Conclusão:	59
6.1 Medidas profiláticas para diminuir a incidência de casos	59
6.2 Conclusões finais	60
7. Bibliografia:	63

Índice de figuras:

Figura 1 - Incidência da infecção por <i>Candida</i> sp. de 1998-2013 em Itália	36
Figura 2 - Incidência da infecção por <i>Candida</i> sp. de 2004 a 2009 na Dinamarca.....	36
Figura 3 – Percentagem de isolados de <i>C. gattii</i> nos diferentes continentes.....	39
Figura 4 - Percentagem de isolados de <i>C. neoformans</i> nos diferentes continentes	39
Figura 5 – Número de casos da infecção por <i>Aspergillus</i> sp. de 2006 a 2011 na Tailândia	42
Figura 6 – Incidência da infecções por <i>A. niger</i> de 2005 a 2011 na Bélgica	42
Figura 7 - Número de casos de <i>Fusarium</i> sp. na Europa.....	44
Figura 8 - Número de casos de Pneumonia por <i>Pneumocystis</i> de 1994-2010 em França	45
Figura 9 - Incidência de Pneumonia por <i>Pneumocystis</i> de 2001-2010 em França.....	46
Figura 10 – Incidência de mucormicose de 2001-2010 em França	46
Figura 11 – Mortalidade por <i>Candida</i> sp.	48
Figura 12 – Mortalidade por <i>Aspergillus</i> sp.	49
Figura 13 - Mortalidade por <i>Zygomycetes</i> sp.	50
Figura 14 – Incidência da infecção fúngica em Portugal no ano de 2004.....	51
Figura 15 – Incidência da infecção fúngica em Portugal no ano de 2011-2012	52

Índice de tabelas:

Tabela 1 - História da micologia médica.....	19
Tabela 2 - Resumo das condições para o desenvolvimento de uma infecção fúngica invasiva causada por <i>Candida</i> sp.	26
Tabela 3 - Distribuição em vários países da candidemia: casos recentes e estudos epidemiológicos.....	38
Tabela 4 – Distribuição em vários países da aspergilose: casos recentes e estudos epidemiológicos.....	43
Tabela 5 – Classe de fármacos antifúngicos.....	55

Lista de abreviaturas:

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

ARN – Ácido Ribonucleico

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

HAART – *Highly Active Antiretroviral Therapy*

HEPA – *High Efficiency Particulate Air*

IV – Intravenoso

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

SIDA – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

1. Introdução:

Desde muito cedo que se estuda os fungos, particularmente pela presença de cogumelos, que fazendo parte deste reino, são visíveis a olho nu e, desde sempre foram uma incógnita pela maneira como, alguns, eram capazes de matar.

A primeira e mais famosa história conhecida dos fungos envolve o envenenamento de um imperador, Claudius, com cogumelos venenosos, sendo, desde muito cedo, a plantação de cogumelos uma prática regular. O estudo da micologia começou efetivamente com a invenção do microscópio composto:

Tabela 1 - História da micologia médica (adaptado de (Párola, 2011) (Keller, Turner, & Bennett, 2005) (Kendrick, 2001)

Ano	Acontecimento
1667	Robert Hooke olhou pela primeira vez para fungos pelo microscópio
1689	Leeuwenhoek observou células de gemulação de leveduras
1729	Pier Antonio Micheli ilustrou mais de 900 fungos
1700-1800	Foram estudados os fungos relacionados com doenças nas plantas
1834	Bassi descobriu que a doença muscardina foi causada por um fungo parasita
1839	Gruby e Remak identificaram o primeiro fungo a produzir uma doença nos humanos, <i>Trichophyton</i>
1861	Anton Bary descobriu os zoósporos flagelados
1865	Bary descobriu o ciclo de vida de um fungo do trigo
1866	Bary fez uma classificação dos fungos muito semelhante à que se apresenta hoje em dia
1894	Descoberto, nos Estados Unidos, o fungo <i>Blastomyces dermatitidis</i>
1896	Descoberto, nos Estados Unidos, o fungo <i>Sporothrix schenckii</i>
Final do séc. XIX	Robin descobriu <i>Candida albicans</i> como agente etiológico da mucosite; Busse, Buscheke e Sanfelice identificaram <i>Cryptococcus neoformans</i>
Início do séc. XX	Micologia médica tem um grande avanço com a identificação de vários agentes etiológicos como <i>Absidia corumbifera</i>
1910	Na Europa descobriu-se a fase sexuada dos fungos

1928	Alexandre Fleming notou que uma das suas culturas de <i>Staphylococcus aureus</i> foi contaminada por um esporo de um fungo do ar que tinha um anel claro em torno dele → as bactérias foram suscetíveis a <i>Penicillium notatum</i>
1930	Chegou a Nova Iorque um fungo que dizimou o olmo americano (uma espécie de árvore)
1939	Tendo como base o estudo de Fleming, Flory e Chain isolaram e purificaram a penicilina, um antimicrobiano extremamente eficaz contra infeções bacterianas em humanos
1940 - 1946	Durante a segunda guerra mundial são conhecidos os primeiros casos de endocardite e meningite por <i>Candida</i> sp.
1950	Apesar de muitos metabolitos terem sido encontrados como antibacterianos, não se encontrou muitos que fossem ativos contra fungos, exceto a griseofulvina (antifúngico para infeções tópicas) produzida por <i>Penicillium griseofulvum</i>
1950 - 1960	Descoberta de nistatina, flucitosina e anfotericina B, iniciando o tratamento das infeções fúngicas e percebeu-se a relação entre as infeções fúngicas e a debilidade do sistema imunitário do hospedeiro
1990 - 2000	Foram descobertos milhares de metabolitos secundários mostrando que mais de metade tem atividade antimicrobiana, antifúngica ou anti tumoral

Todos os acontecimentos, descritos na Tabela 1, foram responsáveis pelo aumento no estudo da micologia tanto a nível de patologia vegetal como a nível de patologia humana, assim como no seu interesse no ecossistema e na indústria. Hoje em dia são descobertos cada vez mais fungos, assim como os seus metabolitos e o seu papel na biosfera.

Os fungos pertencem ao reino *Fungi*, são seres eucarióticos e apresentam-se em três grupos: as leveduras (seres unicelulares), os fungos filamentosos ou bolores e os cogumelos, sendo os dois primeiros microscópicos e o último macroscópico. Os fungos são heterotróficos. A reprodução é em quase todos os fungos sexuada, a partir de hifas, que podem ser heterotálicas (reproduzem-se fungos com um tipo reprodutor oposto) ou homotálicas (reproduzem-se fungos com outro qualquer ou com ele próprio). A

reprodução assexuada é feita por meio de esporos ou através de fragmentação do micélio (Saleh, Milazzo, Adreit, Tharreau, & Fournier, 2012).

Os fungos desempenham várias funções, tanto no ecossistema, como na indústria, plantas e animais. No ecossistema participam na manutenção dos solos pela decomposição de matéria orgânica participando no ciclo biogeoquímico do carbono, são simbióticos mutualistas e antagônicos e são ainda responsáveis pela desintoxicação de poluentes orgânicos. Nos seres vivos têm um papel antimicrobiano e são usados como agentes quimioterápicos, no entanto alguns fungos são patogênicos e, em algumas condições, provocam infecções fúngicas (Alfen, 2001).

No Homem, a maioria das infecções ocorre na pele, provocando pequenas ou grandes mudanças estéticas, normalmente sem grandes complicações. Contudo algumas espécies em condições de debilidade do sistema imunitário são capazes de provocar infecções sistêmicas, com complicações graves que podem mesmo levar à morte.

Os fungos, tal como outros organismos, produzem metabolitos durante o seu tempo de vida. Os metabolitos primários, produzidos durante o crescimento, são utilizados na indústria. Como exemplo temos o etanol, vitaminas, solventes, ácidos, entre outros (Demain, 2000). Os metabolitos secundários são produzidos quando o crescimento está na fase estacionária, são geralmente de baixo peso molecular e, alguns dos que são produzidos por fungos, têm atividade antibiótica e de importância farmacêutica, como o caso da penicilina, cefalosporinas e da ergotamina. Outros são imunossupressores e tóxicos para as plantas, humanos e animais. Enquanto os metabolitos primários são essenciais à vida do microrganismo, os secundários são dispensáveis à sua sobrevivência (Keller et al., 2005).

Dentro dos metabolitos secundários há uma classe muito importante para a virulência dos fungos, as micotoxinas, que são, genericamente, metabolitos extremamente tóxicos. Para ser caracterizado como micotoxina este metabolito tem de ser, simultaneamente, causador de uma doença nos humanos e animais, ocorrer na natureza, ser produzido por um fungo e criar uma reação tóxica aguda ou crónica. Cada espécie de fungo pode produzir um ou mais produtos tóxicos, sendo que a segunda hipótese aumenta a hipótese de sinergismo entre as toxinas (Maziero & Bersot, 2010).

As micotoxinas são termoestáveis por isso resistem a tratamentos térmicos e conseguem sobreviver sem a presença do fungo que a originou (Maziero & Bersot, 2010).

Estas podem chegar ao organismo humano diretamente através da ingestão de cereais e seus derivados contaminados ou indiretamente através da ingestão de carne animal que foi alimentado por cereais e derivados contaminados (Maziero & Bersot, 2010).

Nem todos os fungos produzem micotoxinas, pelo que os que não produzem, mas são patogénicos, apresentam outros fatores de virulência, como por exemplo o género *Candida* que apresenta morfogénese e produz enzimas secretórias, e *Cryptococcus neoformans* que apresenta uma cápsula ao seu redor.

Em suma, as características predisponentes do hospedeiro e a expressão dos fatores de virulência produzidos pelos fungos causam infeções locais e/ou invasivas no Homem que representam, em todo o Mundo, um problema grave em Saúde Pública.

2. Objetivo:

Neste trabalho pretende estudar-se, além das características biológicas de alguns fungos responsáveis por infecções invasivas graves no Homem, os fatores de risco que levam ao desenvolvimento dos mesmos e ainda a sua distribuição geográfica. Para além do referido, também é pertinente o estudo das características imunitárias e físicas do hospedeiro e a percentagem de mortalidade associada a cada fungo, de modo a entender a diversidade e a importância dos fungos na saúde pública.

3. Taxonomia e Biologia

3.1 Fungos Leveduriformes

3.1.1 *Candida* sp.

Da classe dos Blastomycetes, *Candida*, é um comensal da flora microbiana do ser humano, normalmente encontrado no sistema digestivo, pele e mucosa genital, que apresenta células diploides, e que sendo um fungo oportunista, se aproveita da debilidade do sistema imunitário para desenvolver infecções, normalmente orais e vaginais, que dependendo do hospedeiro podem ser muito graves ou apenas passageiras. A candidose vaginal é uma doença comum, principalmente em doentes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), por outro lado, o cancro oral, sobretudo em fase terminal (sem capacidade de produção de saliva) pode gerar candidoses orais e esofágicas. Também os doentes nas unidades de cuidados intensivos (UCI), os queimados ou recém-nascidos, principalmente os prematuros, são propensos a infecções por *Candida*. Este fungo pode ainda ser responsável por situações clínicas mortais como a candidemia e a candidose invasiva (Kim & Sudbery, 2011) (Gow, van de Veerdonk, Brown, & Netea, 2011).

Em indivíduos saudáveis esta infeção é combatida pelos neutrófilos, porém, em doentes neutropénicos como resultado de certos cancros ou de terapias imunossupressoras, há desenvolvimento da doença. A candidemia ao evoluir pode espalhar-se nos vários órgãos do corpo, levando à chamada candidose disseminada (Kim & Sudbery, 2011) (Gow et al., 2011).

Este fungo tem a capacidade de crescer como levedura de germinação unicelular ou filamentoso com formação de hifas e pseudo-hifas, dando a estes fungos a denominação de fungos dimórficos. Esta característica, morfogénese, é de bastante importância no processo de infeção. A parede celular de *Candida* contém alguns hidratos de carbono e proteínas que não estão presentes no corpo humano. Assim, esta pode ser dividida em duas camadas, uma camada externa composta por glicoproteínas e uma camada interna que contém polissacáridos, e que devido à sua alta resposta e regulação apresenta um desafio para o sistema imunitário do hospedeiro. A formação de hifas e pseudo-hifas está altamente dependente de algumas características da parede celular assim como de condições atmosféricas fornecidas, no caso, pelo próprio hospedeiro. Condições ambientais como: temperatura de 37°C ou pH neutro geram o

ambiente necessário para a formação dos tubos germinativos que posteriormente vão dar origem a hifas e pseudo-hifas. Inicialmente, as células leveduriformes fazem uma divisão perfeitamente normal e acontece redução enzimática das ligações covalentes de dissulfeto da parede celular, no entanto, quando há formação de tubos germinativos essa redução não acontece, e há alterações na composição química e antigénica da célula (Ribeiro, et al., 2010). Os tubos germinativos são considerados um grande fator no diagnóstico *in vitro* de *Candida*, no entanto a pesquisa de colónias que apresentem hifas em meio sólido e em meio líquido também é utilizado (Gow et al., 2011) (Sudbery, 2011).

Candida albicans (*C. albicans*) é considerada a espécie mais importante na infecção fúngica invasiva, porém existem outras espécies que também causam estas infecções, e que nos últimos anos têm evidenciado a sua virulência. É o caso de *Candida glabrata* (*C. glabrata*), *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*), *Candida krusei* (*C. krusei*), *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*) e *Candida guilliermondii* (*C. guilliermondii*), designadas genericamente de *Candida* não-*albicans*. O aumento da infecção provocada por estas espécies são de extrema importância porque muitas são resistentes à terapêutica antifúngica instituída para *C. albicans*.

Em suma, as principais espécies de *Candida*, os fatores de virulência associados e os fatores de risco do hospedeiro (Tabela 2), geram as condições necessárias para o desenvolvimento de uma infecção fúngica invasiva.

Tabela 2 - Resumo das condições para o desenvolvimento de uma infecção fúngica invasiva causada por *Candida* sp.

Principais espécies de <i>Candida</i> sp. com interesse clínico	<i>C. albicans</i>
	<i>C. glabrata</i>
	<i>C. parapsilosis</i>
	<i>C. krusei</i>
	<i>C. tropicalis</i>
	<i>C. guilliermondii</i>
Fatores de virulência	Morfogénese
	Fosfolipase
	Proteinase
Fatores de risco do hospedeiro	Neutropenia
	Uso recorrente de terapêutica imunossupressora
	SIDA
	Transplantes de órgãos

3.1.2 *Cryptococcus*

Cryptococcus é um fungo, da classe dos Tremellomycetes, que cresce em culturas como leveduras. *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) era, até a data, a espécie mais importante no que refere à saúde pública, encontrado em solos contaminados com fezes de pássaros, responsável por infecções no hospedeiro através da inalação de esporos produzidas por este fungo. No entanto a espécie *Cryptococcus gattii* (*C. gattii*), encontrada em climas tropicais e subtropicais, tem sido descrita como uma espécie muito importante, uma vez que se encontra no ar e neste tipo de regiões pode infectar hospedeiros imunocompetentes. Ultimamente, em regiões com climas diferentes, tem sido descrito como um fungo oportunista, aproveitando a debilidade do sistema imunitário de indivíduos infectados com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) ou com cancro para desenvolver infecções (Chen et al., 2012). Estes dois fungos estão sobretudo associados às meningoencefalites (Posteraro et al., 2012), um processo inflamatório que envolve o cérebro e as meninges e que se caracteriza pela elevação do número de células no líquido cefalorraquidiano (LCR).

C. neoformans e *C. gattii* são duas espécies separadas, no entanto com base em antígenos específicos da cápsula de mucopolissacarídeo, subtipagem de dados e análises filogenéticas, são divididas em alguns serotipos. O serotipo A (*C. neoformans* var. *grubii*), o serotipo B e C (*C. gattii*) e serotipo D (*C. neoformans* var. *neoformans*). Ainda estão descritos os serotipos AD e ainda serotipos híbridos AB e BD, que ocorrem entre *C. neoformans* e *C. gattii* (Spies et al., 2014) (Costa et al., 2010).

Tanto *C. neoformans* como *C. gattii* são divididos em quatro tipos moleculares diferentes, respetivamente, VNI (corresponde a *C. neoformans* var. *grubii*), VNII (corresponde a *C. neoformans* var. *grubii*), VNIII (corresponde ao serotipo AD), VNIV (corresponde a *C. neoformans* var. *neoformans*) e VGI, VGII, VGIII e VGIV (correspondem todos a *C. gattii*) (Posteraro et al., 2012) (Harris et al., 2011).

3.2 Fungos Filamentosos

3.2.1 *Aspergillus*

Da classe Eurotiomycetes, o género *Aspergillus* é constituído por mais de 200 espécies, sendo as mais comuns em doenças invasivas: *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*), *Aspergillus flavus* (*A. flavus*), *Aspergillus niger* (*A. niger*). É um género

constituído por fungos ubiqüitários, produtores de esporos exógenos, aeróbios, e por isso são encontrados em ambientes ricos em oxigênio como solos, água e comida (pão, cereais, feijão, batatas). Os esporos podem estar dispersos no ar e por isso podem ser encontrados, também, nos sistemas de ventilação e de ar condicionado, nas ventoinhas dos computadores e no próprio ar inspirado. A sua reprodução sexuada origina um talo filamentososo constituído por hifas septadas, que são muito importantes para o desenvolvimento da infecção. Além de alguns problemas dermatológicos, *Aspergillus* desenvolve como manifestações clínicas mais letais: aspergilose pulmonar e infecções invasivas generalizadas em imunocomprometidos.

A aspergilose pulmonar tem origem quando o hospedeiro inala os esporos deste fungo. Já nos pulmões os esporos originam hifas que podem invadir os tecidos próximos ou mesmo os órgãos, sendo este o principal modo de infecção causado por *Aspergillus*, no entanto, este também produz várias toxinas que podem originar infecções (Askew, Kontoyiannis, & Clemons, 2014).

A principal toxina produzida por *A. fumigatus* é a gliotoxina, esta toxina tem uma enorme capacidade imunossupressora, inibe a fagocitose e induz a apoptose dos macrófagos, bloqueia a ativação das células T e células B e não permite o crescimento de células citotóxicas (Latgé, 1999).

A. flavus, produz uma micotoxina, a aflatoxina, nome derivado de “*A. flavus* toxina”, responsável pela contaminação de culturas vegetais antes da colheita e/ou durante o seu armazenamento. A aflotoxina tipo B1, B2, G1 e G2 são consideradas as quatro toxinas mais importantes dentro do grupo que contem mais de 16 tipos. O tipo B1 é particularmente importante pelas suas características hepatocarcinogénicas. Outras espécies de *Aspergillus*, como *A. parasiticus*, *A. toxicarius*, *A. nomius*, *A. bombycis*, também produzem aflotoxinas. A espécie *A. flavus* produz também outros tipos de micotoxinas, como por exemplo o ácido ciclopiazônico, a aspertoxina, a gliotoxina, o ácido aspergílico, entre outras (Hedayati, Pasqualotto, Warn, Bowyer, & Denning, 2007).

A ocratoxina A, produzida por *A. niger*, é a ocratoxina mais tóxica e é nefrotóxica e cancerígena. Outros fungos, como *A. ochraceus*, produzem ocratoxinas, sendo este o principal produtor, e de onde deriva o nome da toxina. *A. niger* também produz outros produtos tóxicos como as malforminas A e C e o ácido oxálico

responsável por hipocalcemia e insuficiência renal devido aos complexos de oxalato de cálcio que formam (Blumenthal, 2004).

3.2.2 *Fusarium*

Fusarium é um fungo filamentosos, da classe Sordariomycetes, produtor de esporos. É geralmente saprófita, ou seja, sobrevive de substâncias orgânicas, normalmente, de matéria orgânica em decomposição, daí encontrar-se mais abundantemente em plantas e em solos, sendo também encontrado no ar e na água. São, normalmente, encontrados em países de clima temperado e quente, sendo um contaminante de culturas de cereais em todo o mundo (Pistol, et al., 2013). É conhecido como um fungo patogênico facultativo, e tem a capacidade de infectar plantas, produzindo, normalmente, toxinas que podem ser tóxicas ou cancerígenas para o Homem e animais (Escrivá, Font, & Manyes, 2015).

As principais micotoxinas conhecidas de *Fusarium* são, os tricotecenos, as zearalenonas e as fumonisinas, sendo que, em algumas espécies, há produção de micotoxinas emergentes como por exemplo as fusaproliferinas, beauvericinas, eniatinas e moniliforminas, que são descobertas muito recentes e consequentemente menos estudadas (Escrivá et al., 2015).

Os tricotecenos, presentes nas espécies *Fusarium myrothecium* (*F. myrothecium*) e *Fusarium stachybotrys* (*F. stachybotrys*), são as principais toxinas produzidas por estes fungos e são consideradas uma potencial ameaça para a saúde animal e para a saúde humana (Escrivá et al., 2015). Existem cerca de 200 tipos de toxinas dentro da família dos tricotecenos que são divididas em 4 grupos, A, B, C e D, com base nas diferenças nas características químicas (Escrivá et al., 2015). As toxinas tipo A incluem, entre outras, as toxinas T-2, toxinas HT-2, neosolaniol e diacetoxiscirpenol, as toxinas tipo B incluem fusarenona-X, nivalenol e desoxinivalenol, crotocina pertence ao tipo C e por fim ao grupo D pertencem as toxinas roridina A, verrucarina A, satratoxina H. (Escrivá et al., 2015) (D'Mello, Placinta, & Macdonald, 1999). Os tricotecenos, sendo moléculas antifáticas, têm uma grande capacidade de passar as membranas celulares, sendo facilmente absorvidas no sistema gastrointestinal. Como são toxinas com grandes efeitos no sistema imunitário a sua ação é de enorme importância na população imunodeprimida, assim como, em crianças e em idosos. Os possíveis efeitos de uma infecção com tricotecenos incluem vômitos e náuseas, anorexia, retardo de crescimento,

problemas gastrointestinais e ainda imunossupressão, no entanto os tricotecenos também têm efeitos a nível molecular, pelo que, podem inibir vários metabolismos primários nas células, como, a síntese de proteínas, ácido desoxirribonucleico (ADN) e ácido ribonucleico (ARN) (Escrivá et al., 2015).

A zearalenona é considerada a segunda micotoxina mais comum encontrada em grãos de milho, a seguir ao desoxinivalenol (da classe dos tricotecenos). Muitas das espécies de *Fusarium* que produzem este tipo de toxinas produzem também tricotecenos e fumonisinas, pelo que, muitas vezes, são encontradas, juntas, a contaminar, principalmente, grãos de milho. Isto pode ser um forte indicativo que uma grande variedade de micotoxinas a contaminar o mesmo organismo pode ter um efeito sinérgico (Escrivá et al., 2015). Esta micotoxina tem efeito sobre o sistema reprodutivo devido a semelhança estrutural com as hormonas estrogénicas. Esta liga-se competitivamente aos recetores do estrogénio e provoca alterações no trato reprodutivo (facto provado em animais de laboratório como ratos, ratazanas, cobaias, hamsters e coelhos). Também é designado de genotóxico, imunotóxico, hepatotóxico e um intensificador da peroxidação lipídica (Pistol et al., 2014).

As fumonisinas estão divididas em 4 grupos de A a D: fumonisinas A (A1, A2 e A3), fumonisinas B (B1, B2 e B3), consideradas estas as mais importantes, fumonisinas C (C, C2 e C3) e por fim, fumonisinas D (D1, D2 e D3). A fumonisina B1 é considerada a mais prevalente e tóxica destas toxinas. São cancerígenas e provocam danos cerebrais, sendo que a União Europeia confinou, em legislação, níveis máximos de fumonisinas de 2mg/kg em milho não processado (Moss, 2002).

As micotoxinas emergentes, como são toxinas pouco estudadas, não apresentam ainda valores de limitação e de referência em alimentos, no entanto sabe-se que existem em concentrações, por vezes altas, em alguns alimentos. Nunca foram consideradas micotoxinas de elevada importância por não proporcionarem infeções agudas, no entanto já são incluídas em estudos toxicológicos de modo a fazer uma avaliação de risco em relação à sua presença em alimentos de consumo humano e animal (Escrivá et al., 2015).

3.2.3 *Pneumocystis*

Único fungo pertencente à classe Pneumocystidomycetes, *Pneumocystis* é um fungo ascomicete, isto é, produz os seus esporos sexuais, chamados ascósporos, em esporângios específicos chamados ascos, é unicelular, e apresenta ciclo de vida bifásico, uma fase sexuada com produção de quistos, e uma fase assexuada onde são produzidos os trofozoítos haploides. Após inalação dos quistos pelo hospedeiro, os trofozoítos predominam nos pulmões e criam infecções respiratórias, por continuação do ciclo, quando o sistema imunitário do hospedeiro está danificado (Sokulska, Kicia, Wesołowska, & Hendrich, 2015).

Na maioria dos casos, o primeiro contacto com o Homem ocorre durante a infância, por transmissão aérea, e só causará doença caso o sistema imunitário do hospedeiro se encontre debilitado, como, por exemplo, em lactentes infetados com o VIH (Eppes, Turner, & Markson, 1994). Caso o sistema imunitário se encontre capacitado, o microrganismo abriga-se no organismo do hospedeiro criando condições para que, posteriormente, quando e se a imunidade diminuir, possa reativar e causar pneumonia. A capacidade das principais glicoproteínas da superfície deste fungo se modificarem, pode ser um dos motivos pelo qual este fungo apresenta a possibilidade de se manter no organismo do hospedeiro sem que seja combatido (Morris & Norris, 2012).

Assim, e porque a maioria das pessoas parece desenvolver anticorpos contra este fungo quando exposto a este na infância, ao invés de uma infeção de novo, há uma reativação da infeção que contribui para o desenvolvimento de pneumonia por *Pneumocystis* (Morris & Norris, 2012).

O principal fungo deste género, *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*), é um patogénico específico dos humanos, pelo que há considerações que apontam para que este evolua junto com o hospedeiro, já que não se consegue gerar condições ambientais para a sua produção em cultura. (Morris & Norris, 2012). O transporte assintomático de *P. jirovecii*, por indivíduos imunocompetentes (Sokulska et al., 2015) pode ser considerado uma preocupação pública, na medida em que, todos estes portadores transmitem à população este fungo sem que tenham conhecimento.

3.2.4 Zygomycetes

Zygomycetes é uma classe de fungos, que engloba o filo Zygomycota que por sua vez engloba todos os fungos produtores de zigósporos formados em zigosporângios, de paredes espessas, provenientes de duas hifas haploides. Estes têm também a capacidade de formar esporângiosporos durante a sua reprodução assexuada. Este filo, Zygomycota, apresenta uma enorme variedade de ordens, géneros e espécies, no entanto, os da ordem *Mucorales* são considerados os mais importantes no que se refere a infecção humana e seu perigo na saúde pública.

A ordem *Mucorales* é a mais estudada e a maior. As espécies desta categoria são de rápido e abundante crescimento de micélios, se o fungo for homotático o micélio produz por si só zigósporos, se não apresentar esta característica é necessário outro micélio compatível para que a produção aconteça. São organismos saprófitas, que se aproveitam do material orgânico em decomposição presente no solo onde, normalmente, são encontrados (Hoffmann et al., 2013).

Estes fungos são conhecidos por serem muito úteis em diversas aplicações, nomeadamente na indústria alimentícia e para produção de medicamentos. Por outro lado, também apresentam a capacidade de criar mucormicose em humanos por inalação dos esporos, que posteriormente originam hifas, sendo a causa mais provável o aumento dos fatores de risco que diminuem a capacidade imunitária do hospedeiro (Hoffmann et al., 2013). A neutropenia é o fator de risco mais importante, pois os neutrófilos têm um papel fundamental contra a proliferação de esporos, por isso, o número de casos de mucormicose é mais elevado em doentes neutropénicos do que em doentes VIH/SIDA (Ibrahim, Spellberg, Walsh, & Kontoyiannis, 2012).

Alguns *Mucorales* têm ainda a capacidade de adquirir o ferro, que lhes é essencial para o desenvolvimento celular, a partir do hospedeiro que também utiliza o ferro para mecanismos celulares indispensáveis à vida (Ibrahim et al., 2012).

A infecção em pacientes com cetoacidose é bastante comum, no entanto ainda não está explicado o porquê desta virulência, comparando com a incidência de casos de infeções provocadas por outros géneros neste grupo de pacientes (Ibrahim et al., 2012).

De todas as espécies desta ordem os considerados com interesse clínico são (Hoffmann et al., 2013):

- *Lichthemia* sp.
- *Mucor circinelloides*
- *Rhizopus arrhizus*
- *Saksenaea vasiformis*
- *Rhizomucor miehei*

4. Epidemiologia:

4.1 Estudos epidemiológicos

A epidemiologia é uma área que estuda simultaneamente o tempo, o espaço, a pessoa e a frequência de um determinado problema de saúde pública, de modo a fazer uma ligação de todas estas variáveis e encontrar uma causa para assim determinar algumas medidas de prevenção e de controlo.

Ao longo das últimas décadas têm-se verificado algumas alterações no padrão de frequência das infeções fúngicas na saúde pública, sendo que, o estudo destas modificações é extremamente importante para que se possam prevenir acontecimentos futuros.

4.1.1 Fungos Leveduriformes

Apesar de se encontrarem disponíveis muitos estudos epidemiológicos para *Candida*, o mesmo não se pode afirmar para as outras infeções fúngicas com interesse em Saúde Pública, pelo que, o que se encontra não são estudos globais, mas sim geograficamente específicos, não sendo a sua extrapolação verídica.

A infeção invasiva por *Candida*, apesar dos progressos na gestão de doentes, continua a ser muito comum em ambientes hospitalares e varia geograficamente principalmente devido ao tipo de paciente encontrado nos diversos pontos do mundo.

Assim, num estudo efetuado por Caggiano (2015), com duração de 16 anos (1998-2013), num hospital universitário italiano, sobre a incidência de infeções fúngicas provocadas por *Candida* sp. foram determinados 394 episódios, e foram observadas incidências, sempre por 10000 internados, de 2,34; 4,39; 0,81; 1,16; 6,84; 6,49 e 2,86 em, respetivamente, 1998, 2000, 2005, 2006, 2007, 2008 e 2013, como mostra a Figura 1, sendo a média dos 16 anos (não representados na totalidade na Figura 1) 3,06 casos/10000 internados. Como se pode verificar, o pico de incidência foi entre 2007 e 2008, o autor explica este valor elevado com o aumento da vigilância de infeções fúngicas neste ano no hospital com consequente aumento dos casos. Segundo Caggiano (2015), foram encontrados mais casos nos serviços de UCI e cirurgia, pelo que foi comum encontrar casos com doentes com mais de 15 dias de antibiótico, assim como, doentes com cateter intravascular. O facto de receberem nutrição parentérica foi

também relatado como um fator em comum com a infecção. O género masculino foi o grupo onde se verificou mais casos.

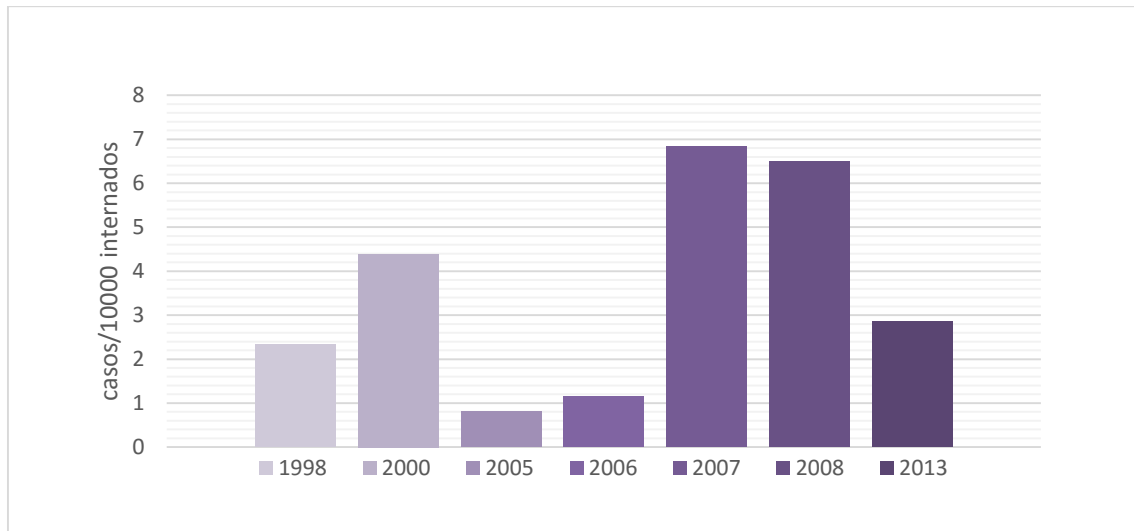


Figura 1 - Incidência da infecção por *Candida* sp. de 1998-2013 em Itália (adaptado de (Caggiano et al., 2015))

No que se refere à distribuição de espécies de *Candida*, ao longo dos anos verificou-se um aumento de infeções por *Candida* não-*albicans* sendo que em 2013 (ultimo ano do estudo de Caggiano (2015)) 75% dos casos registados foram provocados por espécies não-*albicans*.

Já na Dinamarca, segundo Arendrup (2011) que realizou um estudo de 6 anos (2004 a 2009), a incidência média foi de 4,1 casos/10000 internados com incidência em 2004 de 3,7, em 2009 de 3,9, em 2005, 2006 e 2008 de 4,1 e em 2007 de 4,5, como mostra a Figura 2.

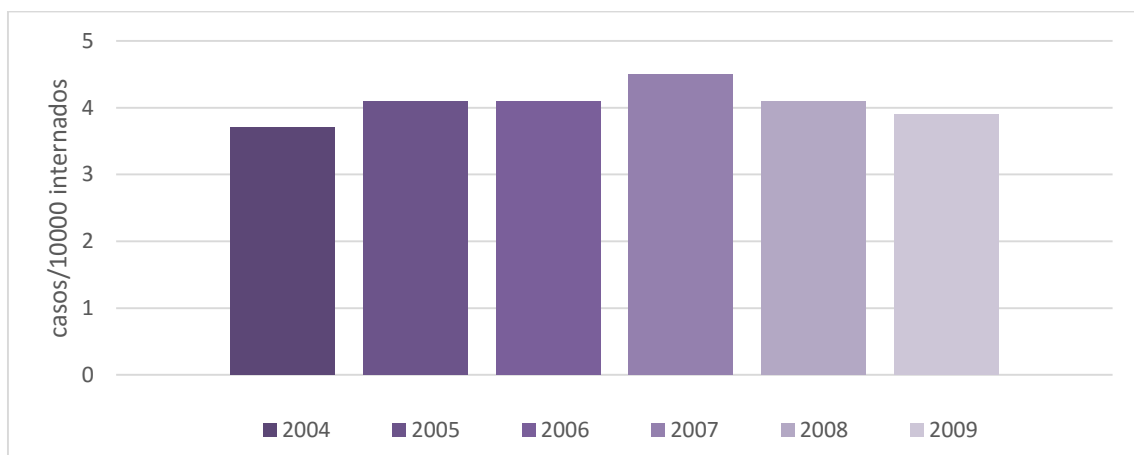


Figura 2 - Incidência da infecção por *Candida* sp. de 2004 a 2009 na Dinamarca (adaptado de (Arendrup et al., 2011))

Mais uma vez a percentagem de infeções foi maior em homens e a espécie de *Candida* que causou mais infeções foi *C. albicans* (Arendrup et al., 2011).

Ainda na Europa, em França, segundo Bitar (2014), a incidência de candidemia em 2004 foi de 5,79 casos/10000 internados e em 2010 subiu para 8,86 casos/10000 internados, sendo que na sua maioria o sexo masculino foi, novamente, o mais afetado.

Na América do Sul, Motta (2010) verificou, no ano de 2006, uma incidência de 18,7 casos/10000 internados no Brasil, sendo a maior percentagem em homens com os seguintes fatores de risco: cancro, doenças hematológicas, doenças cardiovasculares e em bebés prematuros.

Nos Estados Unidos, Diekema (2012) estudou a introdução de antifúngicos específicos na modificação da epidemiologia de *Candida* sp. no hospital universitário de Iowa. Após 3 anos de estudo (2004-2007), encontrou uma incidência de 1,5 casos/10000 internados, e após comparação com estudos efetuados anteriormente no mesmo hospital desde 1983, verificou que após a introdução de azóis e equinocandinas, mais especificamente fluconazol e caspofungina, a percentagem de infeções provocadas por *C. albicans* diminuiu. Por outro lado, observou-se um aumento de infeções por *C. glabrata*, sendo que, até à introdução das equinocandinas, este resultado pode ser explicado pela resistência *in vitro* ao fluconazol por parte de *C. glabrata*. Contudo, após introdução da caspofungina, que parece ter ação contra *C. glabrata* mas não contra outras espécies, observou-se um aumento global da infeção por *Candida* sp. podendo este valor ser explicado com a utilização da caspofungina como tratamento empírico, enquanto se aguarda a identificação de espécie e suscetibilidade *in vitro*. A utilização de associação de azóis com caspofungina também pode ser uma explicação.

Apesar de os estudos serem diferentes, tanto em datas, como em metodologia e duração, podemos, com as médias encontradas, fazer uma pequena comparação entre o que acontece nos diferentes países anteriormente descritos. Verifica-se que no Brasil parece existir a maior incidência (Tabela 3), o que pode ser explicado pela dimensão populacional que este país apresenta. No entanto, aprofundando mais, também se pode explicar estes resultados pelas más condições de higiene sanitárias que alguns hospitais neste país apresentam.

Tabela 3 - Distribuição em vários países da candidemia: casos recentes e estudos epidemiológicos

Autor	País	Intervalo de estudo	Incidência (casos/10000 internados)	Espécie mais comuns	Observações
Diekema (2012)	EUA	2004-2007	1,5	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. parapsilosis</i>	Homens mais afetados
Caggiano (2015)	Itália	1998-2013	3,06	<i>C. albicans</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. glabrata</i>	Homens mais afetados
Arendrup (2010)	Dinamarca	2004-2009	4,1	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. tropicalis</i>	Homens mais afetados
Bitar (2014)	França	2001-2010	5,79	—	Homens mais afetados
Motta (2010)	Brasil	2006	18,7	<i>C. albicans</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. tropicalis</i>	Homens mais afetados

A criptococose é uma doença fúngica com uma distribuição global. Os principais agentes etiológicos são *C. neoformans* e *C. gattii*, que apresentam grandes diferenças quando se fala da sua distribuição geográfica e da sua epidemiologia.

Para perceber estas diferenças geográficas, Cogliati (2013) realizou um estudo de revisão que demonstra as percentagens encontradas nos diferentes continentes.

Dos 68.811 isolados de *Cryptococcus* sp. que Cogliati (2013) destacou de todo o mundo, 19.651 vieram da Ásia, seguido de África (19.647), América central e do sul (10.548), Europa (8.736), América do norte (7.922) e Oceânia (2.518). No entanto destes 68.811 só para 8.077 isolados se determinou o tipo molecular, permitindo fazer a comparação, nos vários continentes, sobre a diferença entre as duas espécies (Figura 3 e

Figura 4). Porém, devido a este pequeno número de isolados há a possibilidade de os valores serem discrepantes quando comparados com o número de isolados iniciais de cada continente.

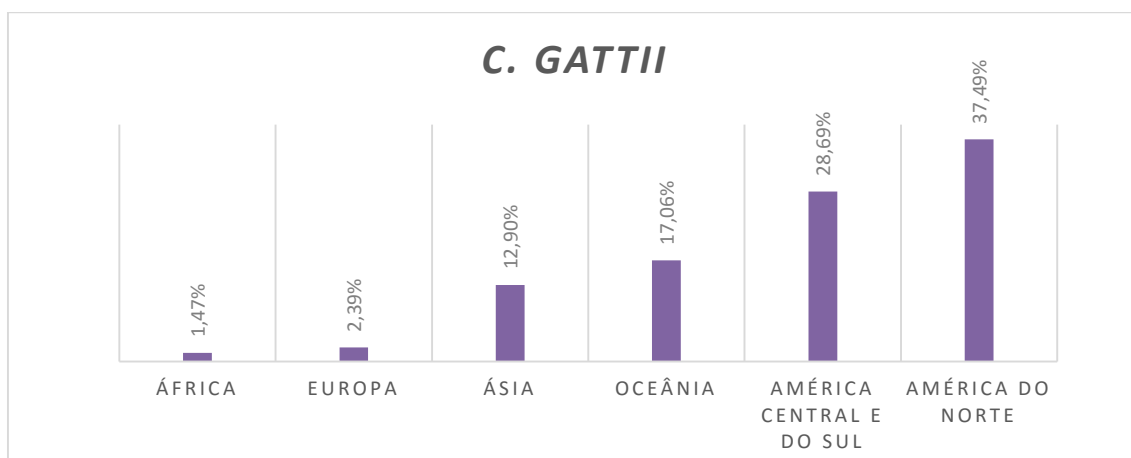


Figura 3 – Percentagem de isolados de *C. gattii* nos diferentes continentes (adaptado de (Cogliati, 2013))

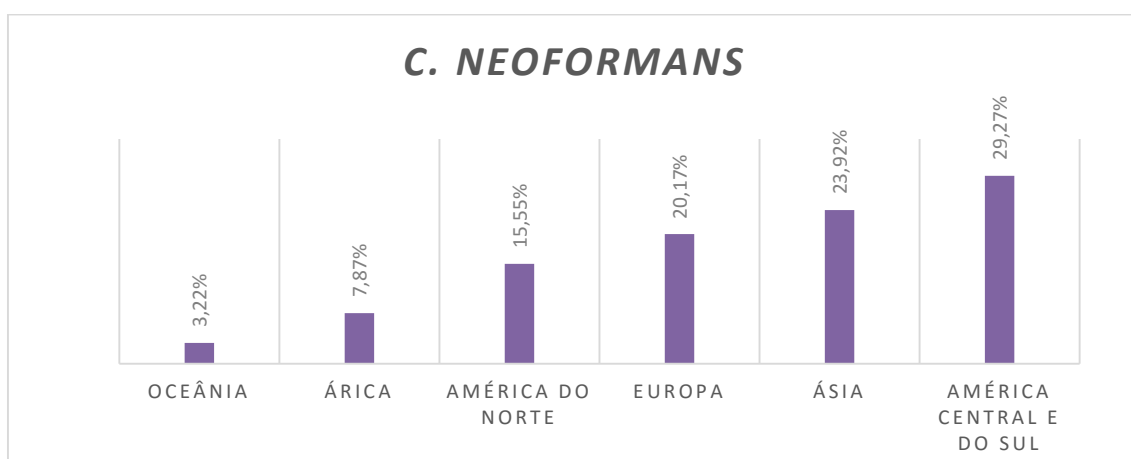


Figura 4 - Percentagem de isolados de *C. neoformans* nos diferentes continentes (adaptado de (Cogliati, 2013))

Em ambas as espécies verifica-se que a América central e do sul, assim como a Ásia apresentam um valor alto para ambas as espécies de *Cryptococcus*. A quantidade de estudos epidemiológicos realizados nestes continentes, sendo o estudo de Cogliati (2013) uma revisão, pode ser a explicação para a percentagem de evidência das espécies nestas regiões. No entanto, estes valores dependem de cada país dentro do mesmo continente, por exemplo, segundo Chen (2015) entre 2001-2012, no sul da república da China, de 93 amostras foram isolados apenas quatro de *C. gattii*. Chen (2015) mostrou ainda que, das 30 admissões de casos de *C. neoformans* não suscetíveis ao fluconazol,

50% foram entre 2011 e 2012, ao invés dos 7% das 59 admissões, entre as mesmas datas, de casos de *C. neoformans* suscetíveis ao fluconazol. Assim, perante os resultados deste estudo, pode-se concluir que a falta de suscetibilidade deste fungo ao fluconazol começa a ser um problema em saúde pública.

Na América do norte encontra-se a prevalência mais elevada de *C. gattii*, sendo que esta provem do Canadá, onde não se encontram isolados de *C. neoformans* e que corresponde a mais de 70% dos isolados de *C. gattii* na América do Norte (dados não mostrados). A Colúmbia britânica, no Canadá, apresenta um clima temperado e pode ser uma explicação para este valor, aliás segundo Barillet (2012) entre 1999-2010 sucederam, nesta província, 281 casos de *C. gattii*, observando-se o maior pico entre 2004-2007, afetando mais os homens sobretudo os portadores do VIH, com história de tabagismo e de cancro invasivo.

A Oceânia também apresenta uma prevalência elevada de *C. gattii* ao invés do que acontece com *C. neoformans*. Sabendo que a Oceânia apresenta um clima tropical e a espécie *C. gattii* se apresenta mais neste tipo de clima, estes valores são de acordo ao esperado.

Já na Europa acontece o inverso, baixa prevalência de *C. gattii*, valor este que tende para 0% quando nos aproximamos de países de leste e de norte onde o clima é frio (dados não mostrados). Por exemplo, segundo Smith (2015), que fez um estudo na Alemanha entre 2004-2013, foram encontrados apenas 4 casos de infeção por *C. gattii* ao invés dos 110 encontrados para *C. neoformans* var. *grubii* e dos 31 *C. neoformans* var. *neoformans*, sendo que 2009 e 2013 foram os picos de incidência para as 3 espécies.

A África, apesar de inicialmente ter um dos maiores números de isolados, teve um resultado bastante baixo em ambas as espécies. Os poucos estudos epidemiológicos com determinação molecular podem ser um dos fatores para explicar os resultados finais estarem em desacordo com os iniciais. No entanto, é de esperar uma grande percentagem de ambas as espécies, não só devido ao clima como as condições predisponentes dos indivíduos.

4.1.2 Fungos Filamentosos

A aspergilose invasiva é caracterizada como a maior causa de mortalidade em indivíduos com o sistema imunitário comprometido, pelo que, o estudo da epidemiologia desta doença tem-se mostrado muito importante. No entanto, ainda não existem muitos estudos que façam uma retrospectiva da representatividade do fungo atualmente para o que representava há uma década ou mais.

Lewis (2013) estudou a epidemiologia de infecções fúngicas invasivas, em duas décadas (1989 – 2008), em autópsias de indivíduos com problemas hematológicos numa universidade do Texas. Em relação ao *Aspergillus* sp., Lewis (2013) conclui que desde 1989 até 2003 houve um aumento na incidência até atingir um total de 14 casos/10000 autopsiados. A partir de 2003 até ao final do estudo, 2008, houve uma significativa diminuição do número de casos, para 6 casos/10000 autopsiados. Esta queda da incidência é explicada pelo autor com a, também, diminuição de taxa de autópsia devido essencialmente a problemas económicos, porém o diagnóstico precoce de infecções fúngicas invasivas em pacientes com doença hematológica maligna, antes de morrer, também pode explicar estes resultados.

Entre 2004 e 2008, Steinbach (2012), encontrou 960 pacientes com aspergilose invasiva entre os Estados Unidos e o Canadá, sem fazer comparação entre os anos de pesquisa, o autor conclui que a espécie que provocou mais infecções foi *A. fumigatus*, seguido de *A. flavus* e *A. niger*.

Em França, segundo Bitar (2014) a incidência da aspergilose invasiva foi de 0,95 casos/10000 internamentos entre 2004-2010, sendo que entre 2008 e 2010 se verificou um ligeiro aumento, contrariando a constante que se verificou nos restantes anos. Já Lortholary (2011) entre 2005-2007, ainda em França, encontrou uma incidência de 2,7 casos/10000 internados, contrariando o estudo anterior.

Thammahong (2015) estudou as infecções invasivas por *Aspergillus* sp. num hospital de cuidados de saúde terciários na Tailândia entre 2006 e 2011 e, conclui que nos últimos 10 anos houve um aumento da incidência de aspergiloses invasivas em hospedeiros imunocomprometidos. O autor teve como resultados entre 2006 e 2011 de 3, 11, 12, 10, 10 e 23 pacientes, respetivamente, num total de 69 pacientes, como mostra a Figura 5.

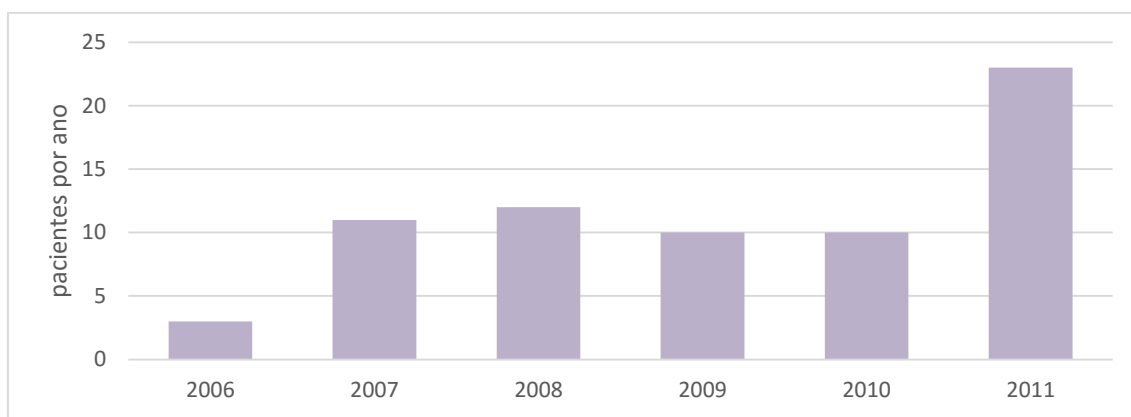


Figura 5 – Número de casos da infecção por *Aspergillus* sp. de 2006 a 2011 na Tailândia (adaptado de (Thammahong, Thayidathara, Suksawat, & Chindamporn, 2015))

A doença hematológica maligna foi a causa subjacente mais comum, onde a leucemia aguda se destacou com 30% dos casos. Como fatores de risco a neutropenia, o uso de quimioterapia e de corticosteroides foram os que apresentaram maior percentagem com quase 100% dos casos. Os pulmões (68%), os seios paranasais e os olhos foram os órgãos mais afetados pela infecção. O sexo masculino, mais uma vez, mostrou ser mais predisponente para este tipo de infecções (Thammahong et al., 2015).

Vermeulen (2014) fez um estudo epidemiológico sobre a espécie *A. niger* num hospital de cuidados de saúde terciários na Bélgica entre 2005 e 2011, com uma média de incidência de 0,043 casos/10000 internamentos, sendo que a partir de 2008 houve um aumento da incidência com o seu pico entre 2010 e 2011 (Figura 6). Segundo Vermeulen (2014), este pico “não foi estatisticamente significativo” justificando o aumento de incidência com o facto de estas serem “calculadas para culturas positivas, sendo estes números, provavelmente, uma subestimação da incidência real”.

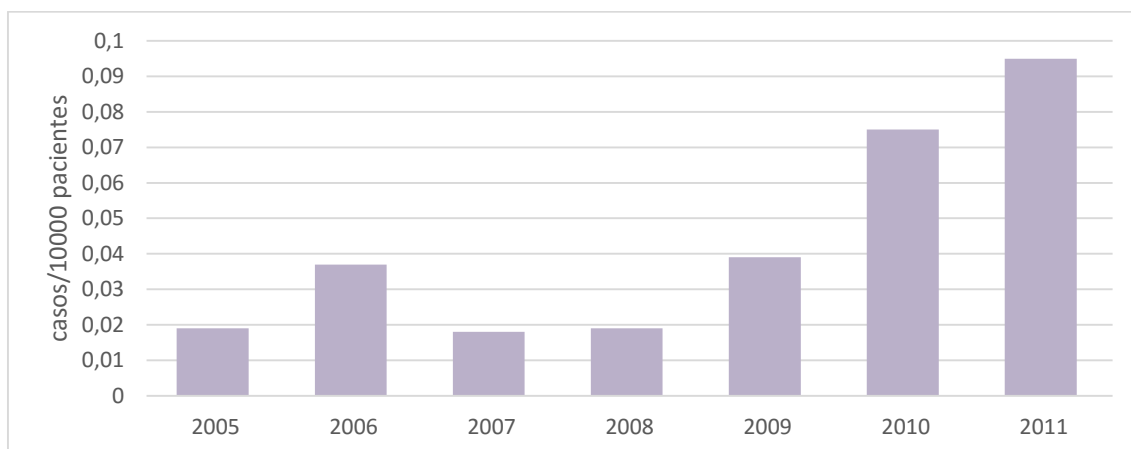


Figura 6 – Incidência da infeções por *A. niger* de 2005 a 2011 na Bélgica (adaptado de (Vermeulen et al., 2014))

De todos estes pacientes com isolados de *A. niger* mais de 50% foram considerados irrelevantes e, quase 20% tinham otomicose, uma infecção no canal auditivo. 3% dos isolados foram obtidos em pacientes com aspergilose broncopulmonar alérgica e a restante percentagem corresponde aos 16 pacientes com aspergilose invasiva. Destes 16 doentes, 15 tinham uma infecção pulmonar, sendo a doença subjacente mais encontrada o transplante de pulmão seguida de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) (Vermeulen et al., 2014).

Tabela 4 – Distribuição em vários países da aspergilose: casos recentes e estudos epidemiológicos

Autor	Local	Intervalo de estudo	Incidência	Espécie mais comum	Doença subjacente mais comum	Observações
Lewis (2013)	Texas	1989-2003 2003-2008	14casos/10000 internados 6casos/10000 internados	<i>A. fumigatus</i> <i>A. terreus</i> <i>A. flavus</i>	—	Estudo realizado com autopsias Homens mais afetados
Steinbach (2012)	E.U.A Canadá	2004-2008	960 Pacientes	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i> <i>A. niger</i>	Doença hematológica maligna Transplante de pulmão	Não faz comparação aos anos de pesquisa Homens mais afetados
Bitar (2014)	França	2004-2010	0,95casos/10000 internados	—	—	Homens mais afetados
Lortholary (2011)	França	2005-2007	2,7casos/10000 internados	<i>A. fumigatus</i>	Leucemia aguda	Homens mais afetados
Vermeulen (2014)	Bélgica	2005-2011	0,043casos/10000 internados	<i>A. niger</i>	Transplante de pulmão DPOC	Estudo realizado em hospitais de cuidados de saúde terciário Apenas pesquisa de <i>A. niger</i> Homens mais afetados
Thammahong (2015)	Tailândia	2006-2011	69 Pacientes	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i>	Leucemia aguda	Estudo realizado em hospitais de cuidados de saúde terciário Homens mais afetados

Em resumo na Tabela 4, as doenças mais frequentemente predisponentes ao desenvolvimento de aspergiloses são as doenças hematológicas e doenças relacionadas com os pulmões. Mais uma vez parece que o sexo masculino é o género mais afetado pelas infeções invasivas causadas por *Aspergillus* sp.. As incidências mais uma vez demonstram a diferença geográfica na epidemiologia de uma infeção fúngica.

Em relação às infeções causadas por *Fusarium* sp. há uma escassez de relatórios sobre fatores predisponentes e estudos epidemiológicos.

No entanto, na Europa, Tortorano (2014) estudou a epidemiologia das fusarioses entre 2007 e 2012, e encontrou em 7 países europeus 76 casos, e a Itália foi o país com maiores valores de incidência (Figura 7).

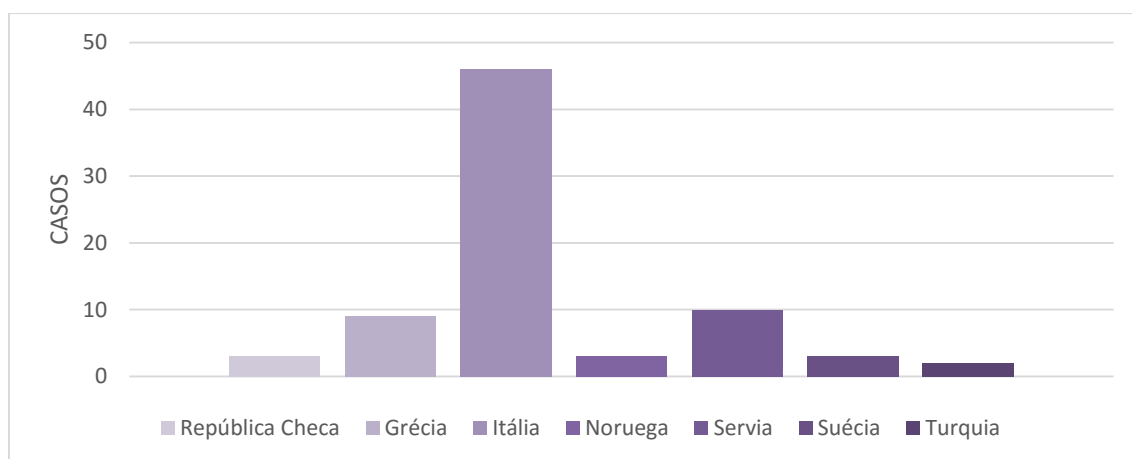


Figura 7 - Número de casos de *Fusarium* sp. na Europa (adaptado de (Tortorano et al., 2014))

Tortorano (2014) ainda verificou que, na maioria dos casos, havia como alterações subjacentes doenças hematológicas, e ainda que o grupo mais afetado foi, mais uma vez, o sexo masculino. Na Turquia, país com menor número de casos neste estudo, Dalyan Cilo (2015) realizou um estudo de 20 anos (1995-2015) com 47 pacientes, e entre 1995-1999 conseguiu 3 casos, entre 2000-2004 6 casos, entre 2005-2009 14 casos e entre 2010-2014 24 casos. Esta diferença de valores pode ser devido a maneira como os estudos são executados, no entanto o aumento de infeções provocadas por *Fusarium* sp. é evidente.

A diferença de resultados, entre países, é explicada por Tortorano (2014) com as limitações do seu estudo. O autor argumenta que houve “fraca participação dos países europeus” com a exclusão da Itália e com o facto de “apenas se ter feito um ensaio para cada amostra ao invés dos 3 ensaios recomendados para a identificação de espécies,

devido a poupança de custos” o que nem sempre permite a identificação de algumas espécies (Tortorano et al., 2014).

As espécies mais encontradas nos dois estudos foram *Fusarium proliferatum*, *Fusarium verticillioides*, *Fusarium oxysporum* e *Fusarium solani* (Tortorano et al., 2014) (Dalyan Cilo et al., 2015).

A infeção causada por *Pneumocystis* é descrita como a principal infeção em doentes VIH/SIDA, no entanto, recentes estudos epidemiológicos, relatam infeções noutros grupos de risco.

Debourgogne (2014) realizou um estudo em França, sobre a epidemiologia, de mais de 10 anos, de pneumonia provocada por *Pneumocystis*.

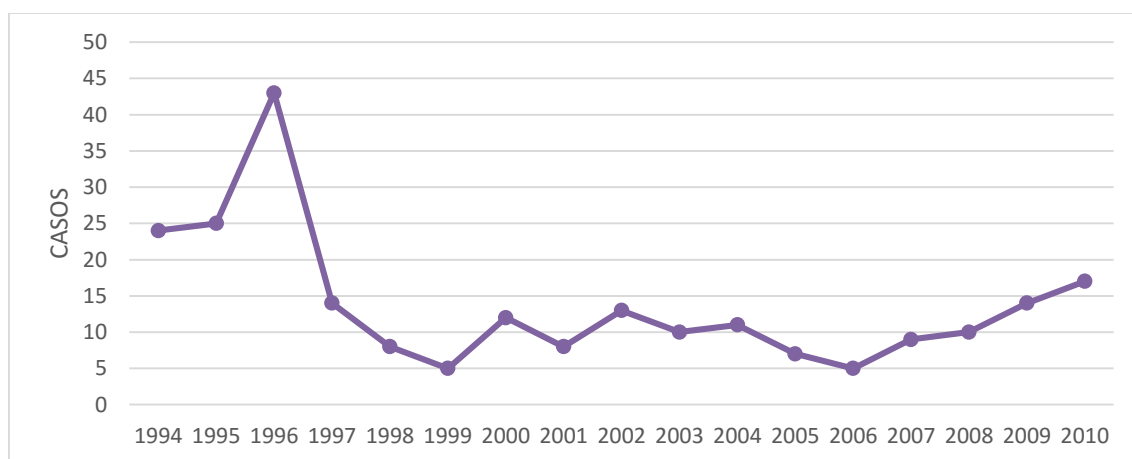


Figura 8 - Número de casos de Pneumonia por *Pneumocystis* de 1994-2010 em França (adaptado de (Debourgogne, Favreau, Ladrière, Bourry, & Machouart, 2014))

O desenvolvimento do tratamento do VIH causou o decréscimo que se verificou entre 1996 e 1997 (Figura 8), no entanto a partir de 2006 pode observar-se um aumento gradual, explicado pelo aumento de novos fatores de risco para esta infeção, sendo eles, as doenças hemolíticas malignas e os transplantes de órgão (Debourgogne et al., 2014).

Resultados semelhantes foram obtidos pelo estudo de Maini (2013), que verificou em Inglaterra de 2000 a 2010 um aumento anual de 9% dos casos, passando de 157 casos em 2000 para 352 casos em 2010. Maini (2010) observou, mais uma vez, um aumento de incidência em doentes que não apresentam o Vírus da SIDA, mas que, apresentam doença hematológica maligna e doenças localizadas nos pulmões.

No entanto, em França, Bitar (2014) também observou um decréscimo de 2001 a 2010, que atribui a terapia antirretroviral do VIH, mas, ao invés do que foi observado nos estudos anteriores, não foi observado um aumento nos últimos anos, pelo contrário, observou um decréscimo contínuo, como mostra a Figura 9. Este facto mostra que mesmo dentro do mesmo país, as circunstâncias do estudo e a geografia modificam a epidemiologia do microrganismo em estudo.

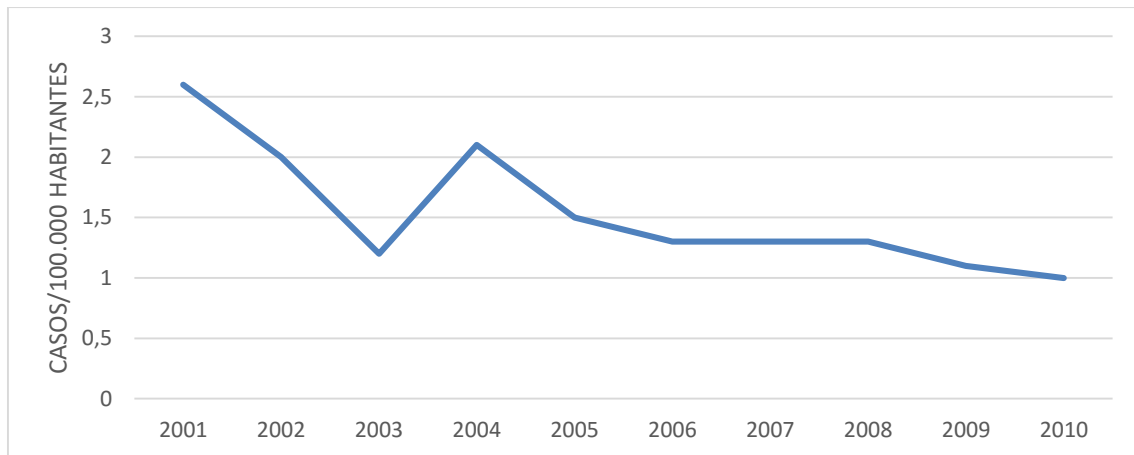


Figura 9 - Incidência de Pneumonia por *Pneumocystis* de 2001-2010 em França (adaptado de (Bitar et al., 2014))

Os *Mucorales* são fungos raros mas que causam infeções fúngicas emergentes e, nos últimos anos têm sido responsáveis por causar mais problemas em hospitais (Petrikkos & Skiada, 2014).

Em França, Bitar (2014) encontrou 530 casos de mucormicoses entre 2001 e 2010, com maior incidência no género masculino. Como se vê na Figura 10 houve um ligeiro aumento nos últimos anos.

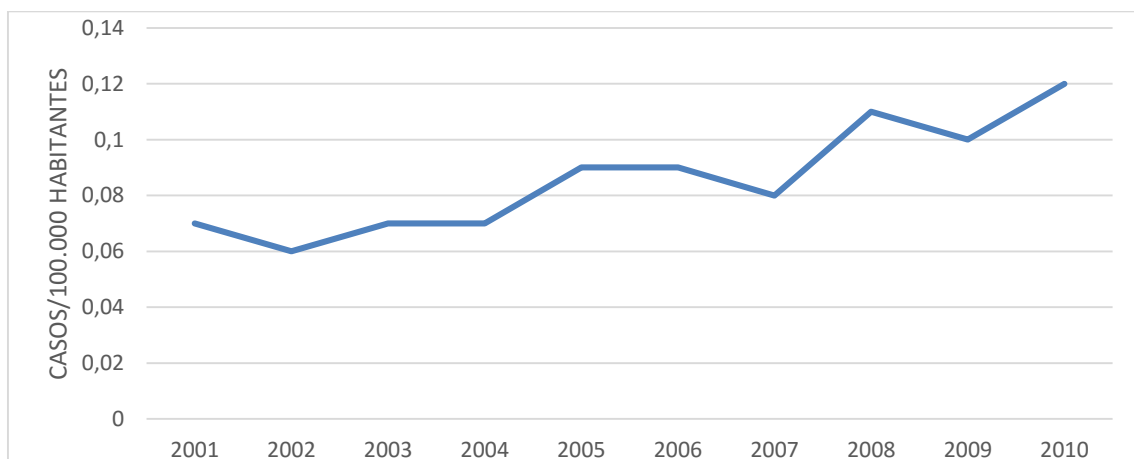


Figura 10 – Incidência de mucormicoses de 2001-2010 em França (adaptado de (Bitar et al., 2014))

Também em França, Lanternier (2012) encontrou 101 casos de zigomicoses entre 2005 e 2007, uma média por ano comparável e concordante com o estudo de Bitar (2014). Lanternier (2012) percebeu que a percentagem maior incidia no género masculino, e em pacientes de risco com doença hematológica maligna e diabetes *mellitus*.

Saegeman (2010), na Bélgica, estudou o aumento da incidência de mucormicose de 0,019 casos/10000 pacientes em 2000 para 0,148 casos/10000 pacientes em 2009. Para o autor, parece haver uma relação entre o aumento da incidência com o aumento dos pacientes com fatores de risco como doenças hematológicas, transplantes (de células estaminais e de órgãos) e do aumento de cirurgias.

Em Espanha, Torres-Narbona (2008) realizou um estudo com 19 anos (1988-2006) sobre a epidemiologia dos *Zygomycetes* e, encontrou 176 pacientes, sendo a sua incidência de 1,2 casos/100.000 internamentos. O autor considera estes valores relativamente altos que explica com o facto de o hospital cuidar principalmente de pacientes com cancro, com o sistema imunitário comprometido, sendo um grupo de risco elevado. A introdução do voriconazol também foi referido, no entanto, não há indícios de diferença na incidência de casos após a introdução deste fármaco.

Em Itália Pagano (2009) relatou 60 casos entre 2004 e 2007, onde mais uma vez os doentes imunocomprometidos com doenças hematológicas malignas foram o grupo de maior risco. Dos doentes com o sistema imunitário saudável, destacaram-se os pacientes com trauma (cirúrgico ou não).

Na Suíça, Ambrosioni (2009) realizou um estudo que, para além de destacar a epidemiologia dos *Zygomycetes*, pretendeu entender a consequência da introdução de dois fármacos, voriconazol e caspofungina. Ambrosioni (2009) percebeu que dos 19 casos conseguidos entre 1989 e 2008, 16 tinham sido descritos entre 2003 e 2008, exatamente após a introdução dos dois fármacos.

4.2 Mortalidade

Os estudos epidemiológicos são bastante importantes quando se pretende perceber as causas, as diferenças demográficas e, por fim, não menos importante, o número de óbitos de uma determinada doença.

A mortalidade pode ser expressa pela taxa de mortalidade, no entanto, derivado dos estudos epidemiológicos serem restritos a uma pequena porção de população, é expressada uma percentagem de mortalidade calculada a partir do número de mortes em x pacientes.

As infecções causadas por *Candida* sp. revelaram, uma taxa de mortalidade de 28%-31,96% nos diferentes estudos e países, Itália apresenta a mortalidade mais baixa e França a mais alta (Figura 11). *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis* são as espécies que apresentam a maior percentagem de mortalidade (Bitar et al., 2014) (Diekema, Arbefeville, Boyken, Kroeger, & Pfaller, 2012). No entanto, é de considerar que os estudos não são efetuados nos mesmos anos, que pode, como visto anteriormente, ser um fator muito importante. É de salientar que nos Estados Unidos esta taxa de mortalidade baixou para metade após a introdução de equinocandinas (Diekema et al., 2012).

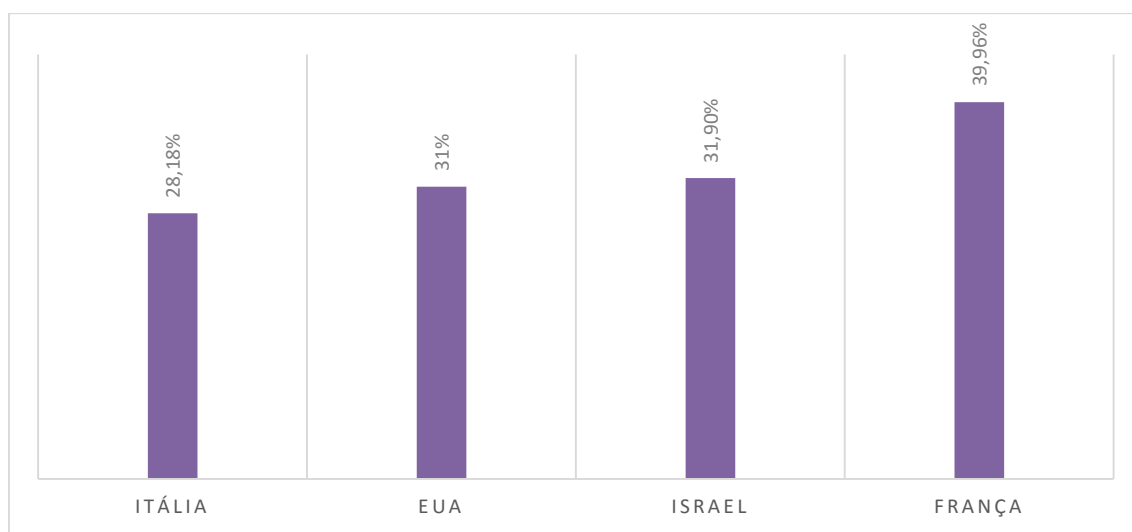


Figura 11 – Mortalidade por *Candida* sp. (Caggiano et al., 2015)(Diekema et al., 2012)(Rennert, Rennert, Pitlik, Finkelstein, & Kitzes-Cohen, 2000)(Bitar et al., 2014)

Segundo Brizendine (2013) a mortalidade de criptococoses é de 21% em Alabama, segundo Bratton (2012) é de 25% nos EUA e segundo Bitar (2014) em França a mortalidade é de 15%. Para Harris (2011) que estudou a epidemiologia do *Cryptococcus gattii* nos EUA achou uma mortalidade de 33%.

As infecções causadas por *Aspergillus* sp. têm, segundo os estudos, uma mortalidade entre 28% e 45% (Figura 12). Segundo Steinbach (2012), 20,1% da mortalidade dos 35,6% totais, foram devido ao *A. niger*, Vermeulen (2014) encontrou uma percentagem de 37,5% para a mesma espécie na Bélgica.

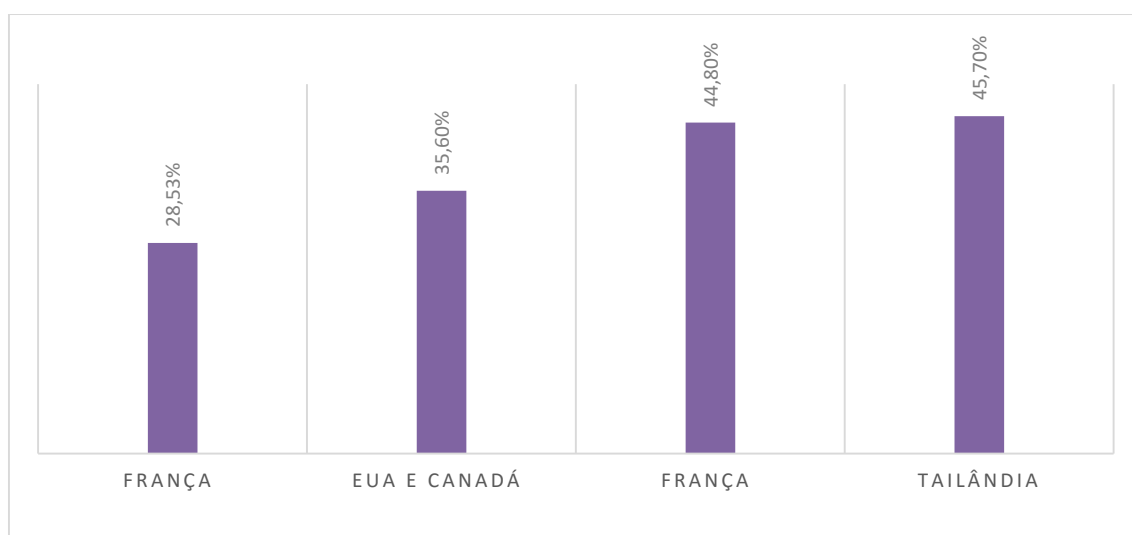


Figura 12 – Mortalidade por *Aspergillus* sp. (Bitar et al., 2014) (Steinbach et al., 2012) (Lortholary et al., 2011) (Kiertiburanakul, Thibbadee, & Santanirand, 2007)

As infecções, causadas por *Fusarium* sp., originaram na Europa, segundo Tortorano (2014), uma mortalidade de 46% entre os 5 anos de estudo em vários países.

A percentagem de mortalidade de pneumonia provocada por *Pneumocystis* é de aproximadamente 28% segundo Bitar (2014) em França e Maini (2010) em Espanha.

Por fim as infecções por *Zygomycetes* são as que apresentam a mortalidade mais alta, entre 32-65%, sendo os fungos mais responsáveis por esta percentagem *Rhizopus*, *Absidia*, *Rhizomucor* e por fim, *Mucor*.



Figura 13 - Mortalidade por *Zygomycetes* sp. (Pagano et al., 2009) (Petrikos & Skiada, 2014) (Torres-Narbona et al., 2008)(Ambrosioni, Bouchuiguir-Wafa, & Garbino, 2010) (Saegeman et al., 2010)

Os valores encontrados nestes estudos, por vezes, podem ser afastados uns dos outros. Este facto pode ser explicado porque, num estudo com infeções fúngicas onde existam doenças subjacentes a essa infeção, torna-se difícil fazer um diagnóstico pós morte completamente certo, havendo então, em alguns casos, pacientes que morreram da infeção assim como pacientes que morreram das doenças subjacentes a infeção em causa.

4.3 Realidade em Portugal

Em Portugal os estudos epidemiológicos não são muito comuns, pelo que é difícil perceber a realidade no nosso país.

Dois estudos em tempos diferentes são descritos em Portugal, avaliando a fungemia, o primeiro no Porto e o segundo entre 10 hospitais no país: 4 hospitais no norte, 2 no centro e 4 no sul.

O primeiro estudo, realizado por Costa-de-Oliveira (2008), apresenta a incidência de fungemia em 12 meses (2004) de 2,7 casos /1000 internados, onde 75% foram infeções nosocomiais. A maior incidência foi de *C. albicans*, o género masculino foi mais afetado e onde se encontraram mais casos foi na UCI e na cirurgia, daí que seja previsto que dos pacientes infetados quase 50% tinham uma cirurgia prévia. A acrescentar a este número, 46% eram pacientes com cancro e 88% tinham anemia.

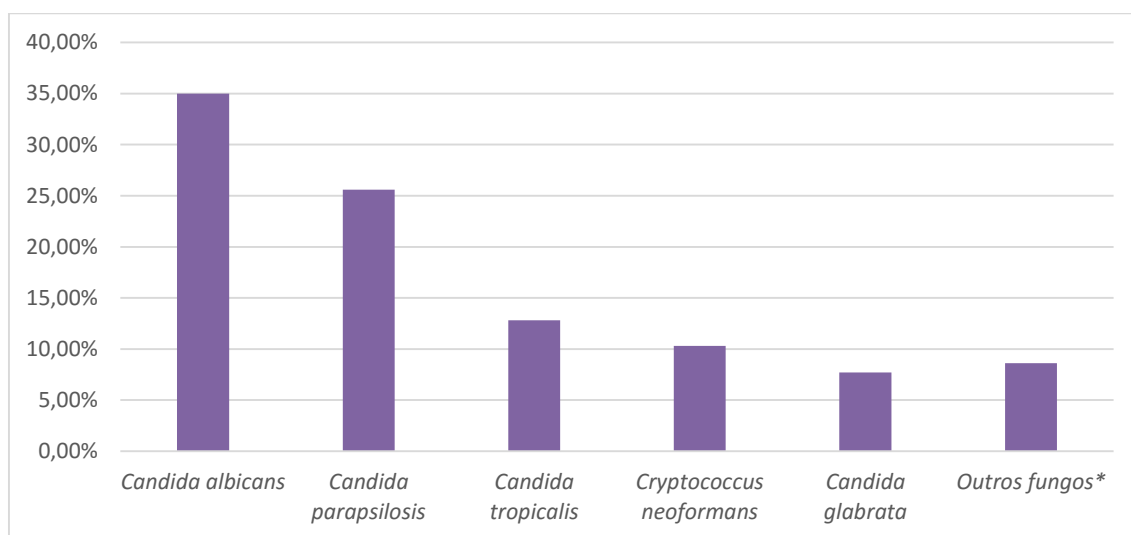


Figura 14 – Incidência da infeção fúngica em Portugal no ano de 2004 (adaptado de (Costa-de-Oliveira, Pina-Vaz, Mendonça, & Gonçalves Rodrigues, 2008)

* Três casos de *Rhodotorula*, dois casos de *C. guilliermondii* e *Candida lusitanae* (*C. lusitanae*), e apenas um caso de *C. krusei*, de *Pichia anomala* e de *Saccharomyces cerevisiae*

Após um ano de estudo, de Setembro de 2011 a Agosto de 2012, Faria-Ramos (2014), obteve uma incidência de 0,88 casos/1000 internados de infeções fúngicas. A maior incidência foi de *C. albicans*, mas mais de 60% foram causadas por espécies não-*albicans* (Figura 15). A incidência de infeção foi maior no sexo masculino, e 86% das infeções foram nosocomiais, percebendo-se então que no serviço de UCI (39%) e cirurgia (30%) se registaram o número maior de casos.

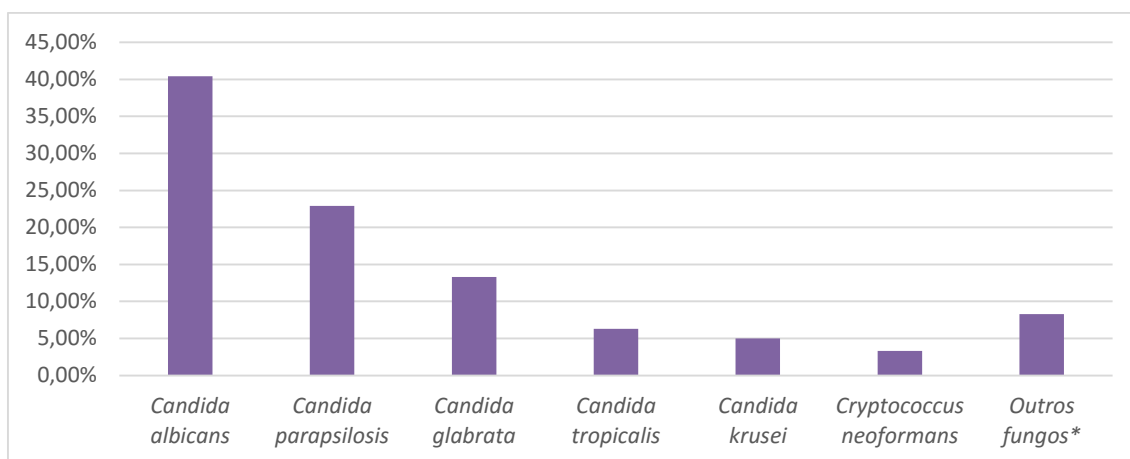


Figura 15 – Incidência da infecção fúngica em Portugal no ano de 2011-2012 (adaptado de (Faria-Ramos et al., 2014))

* 2,5% *C. lusitaniae*; 1,7% *C. guilliermondii*; 1,3% *Candida dubliniensis*; 2,5% *Candida famata*; 1 caso apenas de *Candida sake*, *Candida inconspicua*, *Candida haemulonii*, *Candida kefyr* e de *Trichosporon mucoides*.

Denota-se que *C. albicans* e *C. parapsilosis* continuam a provocar a maior percentagem de infeções, no entanto, nos últimos anos foi notada um aumento da incidência de *C. glabrata*, como foi verificado em alguns estudos anteriores. *C. neoformans* teve uma ligeira diminuição possivelmente pelo aparecimento da terapêutica antirretroviral de alta eficácia (HAART – do inglês *Highly Active Antiretroviral Therapy*) para o VIH.

A mortalidade das infeções em geral foi segundo Costa-de-Oliveira (2004) de 39,3%, sendo a espécie de maior incidência a *C. glabrata* com 78% de mortalidade, seguido de *C. tropicalis* com 53% e *C. albicans* com 46%. Segundo Faria-Ramos (2014) a taxa de mortalidade geral foi de 25%, com maior percentagem para a *C. glabrata* com 53% de mortalidade, seguido da *C. albicans* com 24% e da *C. parapsilosis* com 22%.

Assim, perante os dados disponíveis verifica-se uma diminuição da mortalidade, provavelmente devido à introdução de novos fármacos antifúngicos e a novas informações sobre profilaxias.

4.4 Custos económicos

Nos últimos anos os gastos em saúde têm aumentado muito. Muitas vezes, pelo aparecimento das novas tecnologias de diagnóstico e de tratamento que, apesar de mais eficazes, são mais caras.

Em todos os casos de infeção, o diagnóstico é de extrema importância para um bom tratamento, no entanto, por fatores como o tempo e custo dos testes de diagnóstico esta prática não é realizada.

O diagnóstico concreto, com todas as características do microrganismo, apresenta custos económicos elevados além de, na prática, o tempo de ensaios ser também elevado, pelo que, em casos graves e urgentes não se pode esperar por um diagnóstico e há necessidade de se fazer um tratamento empírico ou profilático.

A falta de estudos para comparação, muitas vezes deve-se ao custo económico elevado que estes testes apresentam. Não só é preciso encontrar as características necessárias num hospital, como é preciso uma avaliação específica de cada doente infetado para uma conclusão credível e viável. Esta avaliação específica requer diagnósticos completos de identificação de espécie e, muitas vezes, análises moleculares que requerem três ensaios para cada amostra.

A tudo isto, pode-se juntar os custos associados com os técnicos de formação especializada e os custos de se realizarem testes de suscetibilidade ao fármaco, pelo que um estudo pode custar milhares de euros. Assim sendo, estamos perante uma das maiores limitações da falta de estudos epidemiológicos que são, na prática, de elevada importância.

5. Tratamento:

Para o tratamento de uma infecção fúngica, seja ela dermatológica ou sistêmica é utilizado uma classe de anti-infeciosos, os antifúngicos. O tratamento de infecções fúngicas pode ser realizado de quatro maneiras distintas (Párola, 2011):

- Tratamento profilático – utilizado em diversos tipos de doentes com fatores de risco acentuados, como neutropênicos com patologias hematológicas, transplantados de medula ou de órgãos sólidos;
- Tratamento pré-emptivo – Utilizado quando o paciente apresenta fatores de risco associado a marcadores de infecção;
- Tratamento empírico – O hospedeiro apresenta sinais clínicos de infecção mas não há isolamento da espécie;
- Tratamento efetivo – Existe evidência do microrganismo que provocou a infecção e esta comprovada a sua suscetibilidade ao fármaco utilizado.

Os antifúngicos podem atuar na membrana celular do fungo, assim como, na síntese do ADN e ainda na parede celular.

Assim, existem 5 classes distintas de antifúngicos, que se classificam em função dos diferentes alvos terapêuticos. Os polienos que interferem na integração da membrana celular; os azóis e alilaminas que interferem na biossíntese do ergosterol; os análogos nucleósidos que interferem na síntese e função do ADN e do ARN; e por fim, as equinocandinas que inibem a síntese da parede celular.

Tabela 5 – Classe de fármacos antifúngicos

Classe	Fármacos	
Polienos	Anfotericina B Nistatina	
Azóis	Imidazólicos	Triazólicos
	Cetoconazol Clotrimazol Econazol Miconazol	Fluconazol Itraconazol Voriconazol Posaconazol
Alilaminas	Terbinafina	
Análogos nucleósidos	Flucitocina	
Equinocandinas	Caspofungina Anidulafungina Micafungina	

Nem todos os fármacos presentes na Tabela 5 têm interesse no tratamento e profilaxia das infecções causadas pelos diferentes fungos descritos nos capítulos anteriores, sendo a anfotericina B, alguns azóis, flucitocina e as equinocandinas os de maior importância

No caso de *Aspergillus*, é utilizado a anfotericina B, flucitocina, itraconazol oral, posaconazol, voriconazol e ainda são utilizados equinocandinas, como a micafungina e a caspofungina. Este último fármaco é utilizado em último recurso uma vez que muitas vezes nem é considerado como tratamento da aspergilose. Como profilaxia é utilizado o posaconazol em doentes neutropénicos (Walsh et al., 2008).

Para o tratamento de candidose invasiva o fármaco mais comum é o fluconazol presente em preparações IV e oral. O posaconazol oral e o voriconazol IV e oral são azóis também utilizados quando o tratamento com fluconazol não é eficaz. A anfotericina B também é um fármaco com atividade para *Candida* sp., no entanto devido à sua nefrotoxicidade, são os azóis que têm sido considerados como tratamento de primeira linha. O tratamento com equinocandinas, mais especificamente com caspofungina, é feito empiricamente até que os resultados de suscetibilidade antifúngica obtenham alguma conclusão. Como profilaxia de pacientes com neutropenia e após transplante de órgãos é utilizado o fluconazol, o posaconazol e ainda a micafungina (Kindo & Giri, 2012)

Para o tratamento de meningite criptocócica é utilizado, como tratamento de primeira linha a anfotericina B, a flucitocina ou uma associação dos dois de modo a conseguir uma diminuição da toxicidade da anfotericina B. Como tratamento de segunda linha, há alguns azóis que dão uma boa resposta a estas infecções, como exemplo, o fluconazol (mais comum), o itraconazol, o voriconazol e o posaconazol (Gullo et al., 2013).

Fusarium sp. é um fungo com uma grande resistência a antifúngicos, no entanto para o tratamento de fusarioses, a anfotericina B, o voriconazol e o itraconazol parecem ser os que ainda apresentam uma resposta positiva, sendo que a sua suscetibilidade *in vitro* é baixa e depende da espécie de *Fusarium* que causa a infeção (Dignani & Anaissie, 2004).

Pneumocystis não responde à terapêutica com antifúngicos, pelo que são utilizados outro tipo de fármacos. Para doentes em que a doença se manifesta de forma leve é utilizado trimetopim em associação com sulfometaxazol (uma associação de antibióticos - cotrimoxazol) em forma oral, sendo que este pode ser utilizado como profilático. Quando a doença se apresenta de moderada a grave é utilizado a mesma associação mas formulado para administração IV. Quando existe resistência a estes antibióticos é usado pentamidina IV ou clinandamicina IV + primaquina oral (os dois primeiros antibióticos e o ultimo um antiparasitário) (Morris & Norris, 2012). A associação de co-trimoxazol com caspofungina tem sido uma mais-valia, sendo que um é caracterizado como fungistático e o outro como fungicida (Sokulska et al., 2015).

As infeções desenvolvidas por fungos *Mucorales* apresentam uma resposta positiva à anfotericina B na sua formulação lipídica. Esta última é utilizada como tratamento de primeira linha, sendo que, em alternativa, quando este não resulta ou quando há intolerância à anfotericina B pode ser utilizado o posaconazol (Miceli & Kauffman, 2015).

6. Conclusão:

6.1 Medidas profiláticas para diminuir a incidência de casos

A medida mais importante é a realização de estudos epidemiológicos dos fungos mais importantes para a saúde pública. Portugal é um país com muito fraca informação sobre geografia epidemiológica, assim como fatores de risco, idade de risco, suscetibilidades e por isso apresenta muitas limitações de medidas de prevenção e diretrizes que diminuam a incidência de infeções fúngicas.

Para realizar estudos é necessário um bom diagnóstico, e para isso o tratamento só pode ser realizado após pesquisa e identificação de espécie, assim como a sua suscetibilidade aos fármacos. Na verdade, na prática clínica isto seria o perfeito, no entanto não é exequível. Por isso torna-se importante que seja estudado e conhecido todos os fatores de risco, associados a estas infeções, para que, dentro da impossibilidade prática de um diagnóstico seguro, se realize tratamentos profiláticos aos doentes considerados de risco de modo a diminuir assim a incidência de infeções nestes grupos (Párola, 2011).

Outas medidas podem ser adotadas para prevenir a propagação das doenças infecciosas causadas por fungos invasivos (Garbin, Cristina, Pereira, Titareli, & Martins, 2011):

- Nas salas, onde são efetuadas cirurgias ou transplantes de medula e de órgãos, devem ser utilizados filtros HEPA (*High Efficiency Particulate Air* – Filtros de ar de alta eficiência) para esterilização do ar;
- Os alimentos devem ser cozinhados de modo a prevenir infeções;
- Todos os profissionais de saúde (medico, enfermeiro ou auxiliar) assim como todos os visitantes devem ter as mãos limpas e desinfetadas;
- Deve efetuado um controlo periódico à água do hospital;
- Precaução de contaminação de paciente/paciente quando a infeção é transmitida via aérea;
- Os enfermeiros devem ter cuidado a manejar o cateter, pois este pode ser uma porta de entrada para os fungos oportunistas;
- Todas as semanas deve ser efetuado um controlo rigoroso ao ar, à água e aos funcionários.

É de esperar que a execução destas medidas na prática clínica vá diminuir a incidência de casos, nos hospitais, em doentes com o sistema imunitário debilitado. No entanto há muito trabalho e estudo para ser realizado, para que Portugal consiga ter medidas de prevenção fortes com o objetivo de diminuir ao mínimo possível estas infeções.

6.2 Conclusões finais

Desde há muito tempo que os fungos são microrganismos com uma grande importância na saúde pública, levando a atenção de muitos cientistas para estudar as características de cada um deles, assim como, perceber a epidemiologia das infeções causadas pelos mesmos, de modo a criar métodos e desenvolver estratégias que diminuam a incidência das infeções e, principalmente, a incidência da sua mortalidade.

Nos estudos epidemiológicos avaliados neste trabalho conclui-se vários pontos que parecem cruciais para perceber como é que as infeções fúngicas se têm comportado ao longo dos anos:

- Parece existir uma maior prevalência de infeções no género masculino;
- Os serviços hospitalares de UCI e cirurgia parecem ser os que apresentam incidências maiores de infeções fúngicas invasivas;
- A pandemia VIH/SIDA continua a ser um forte fator de risco para infeções por *Cryptococcus* e por *Pneumocystis* apesar de ter sofrido uma grande diminuição após a introdução da terapêutica antirretroviral de alta eficácia;
- A maioria das infeções fúngicas tem vindo a sofrer um aumento na sua incidência devido ao aumento progressivo de fatores que comprometem o sistema imunitário do hospedeiro, sendo os mais comuns: as doenças hematológicas malignas, os transplantes de órgãos, o cancro e a utilização de fármacos imunossupressores;
- O aumento de infeções por *Candida* não-*albicans* e *C. gattii* é evidente, comprovando que é necessário aumentar a avaliação epidemiológica destas espécies.

A mortalidade apresentada nos estudos, que variou de fungo para fungo, apresenta um intervalo de 18-65%, sendo os *Zygomycetes* os que apresentam a maior percentagem. Contudo todos os estudos apresentam índices de mortalidade demasiado

elevados, o que demonstra a importância de se continuar a estudar estas infeções. Através dos estudos epidemiológicos é possível verificar a diferença geográfica na incidência de infeções fúngicas. Ainda assim, não existe equidade mundial na apresentação de resultados, possivelmente devido a condições sociais e económicas, não sendo correto fazer uma extrapolação mundial.

Em Portugal, ao contrário do evidenciado nos outros países, houve uma diminuição da incidência de fungemia e da mortalidade. Porém estes valores como não têm muitos estudos epidemiológicos de suporte, não permitem uma avaliação completa. No entanto, ainda que menor, a incidência de infeções e a mortalidade continuam demasiado elevadas.

Assim, podemos concluir que este tema está longe de estar totalmente explorado, havendo necessidade de se efetuar mais estudos de modo a conseguir aprovar medidas que diminuem os encargos em saúde, incidência das infeções e, principalmente, a mortalidade.

7. Bibliografia:

- Alfen, N. K. Van. (2001). *Fungal Pathogens of Plants*. eLS. <http://doi.org/10.1038/npg.els.0000362>
- Ambrosioni, J., Bouchuiguir-Wafa, K., & Garbino, J. (2010). Emerging invasive zygomycosis in a tertiary care center: Epidemiology and associated risk factors. *International Journal of Infectious Diseases*, 14(SUPPL. 3), e100–e103. <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.11.024>
- Arendrup, M. C., Bruun, B., Christensen, J. J., Fuursted, K., Johansen, H. K., Kjaeldgaard, P., ... Truberg, K. (2011). National Surveillance of Fungemia in Denmark (2004 to 2009). *Journal of Clinical Microbiology*, 49(1), 325–334. <http://doi.org/10.1128/JCM.01811-10>
- Askew, D. S., Kontoyiannis, D. P., & Clemons, K. V. (2014). Advances Against Aspergillosis: Biology, Host response, Diagnosis and Treatment. *Mycopathologia*, 8–11. <http://doi.org/10.1007/s11046-014-9819-4>
- Bartlett, K. H., Cheng, P.-Y., Duncan, C., Galanis, E., Hoang, L., Kidd, S., ... Kronstad, J. (2012). A Decade of Experience: *Cryptococcus gattii* in British Columbia. *Mycopathologia*, 173(5-6), 311–319. <http://doi.org/10.1007/s11046-011-9475-x>
- Bitar, D., Lortholary, O., Strat, Y. Le, Nicolau, J., Coignard, B., Tattevin, P., ... Dromer, F. (2014). Population-Based Analysis of Invasive Fungal Infections. *Emerging Infectious Diseases*, 20(7), 1149–1155. <http://doi.org/10.3201/eid2007.140087>
- Blumenthal, C. Z. (2004). Production of toxic metabolites in *Aspergillus niger* , *Aspergillus oryzae* , and *Trichoderma reesei* : justification of mycotoxin testing in food grade enzyme preparations derived from the three fungi, 39, 214–228. <http://doi.org/10.1016/j.yrtph.2003.09.002>
- Bratton, E. W., El Hussein, N., Chastain, C. a, Lee, M. S., Poole, C., Stürmer, T., ... Perfect, J. R. (2012). Comparison and temporal trends of three groups with cryptococcosis: HIV-infected, solid organ transplant, and HIV-negative/non-transplant. *PloS One*, 7(8), e43582. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0043582>
- Brizendine, K. D., Baddley, J. W., & Pappas, P. G. (2013). Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with Cryptococcosis according to immune status. *PloS One*, 8(3), e60431. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0060431>
- Caggiano, G., Coretti, C., Bartolomeo, N., Lovero, G., Giglio, O. De, & Montagna, M. T. (2015). *Candida* Bloodstream Infections in Italy: Changing Epidemiology during 16 Years of Surveillance, 2015(January 1998).

- Chen, S. C. a, Slavin, M. a., Heath, C. H., Geoffrey Playford, E., Byth, K., Marriott, D., ... Sorrell, T. C. (2012). Clinical manifestations of cryptococcus gattii infection: Determinants of neurological sequelae and death. *Clinical Infectious Diseases*, 55(6), 789–798. <http://doi.org/10.1093/cid/cis529>
- Chen, Y.-C., Chang, T.-Y., Liu, J.-W., Chen, F.-J., Chien, C.-C., Lee, C.-H., & Lu, C.-H. (2015). Increasing trend of fluconazole-non-susceptible Cryptococcus neoformans in patients with invasive cryptococcosis: a 12-year longitudinal study. *BMC Infectious Diseases*, 15(1), 277. <http://doi.org/10.1186/s12879-015-1023-8>
- Cogliati, M. (2013). Global Molecular Epidemiology of Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii: An Atlas of the Molecular Types. *Scientifica*, 2013(serotype D), 675213. <http://doi.org/10.1155/2013/675213>
- Costa, J. J., Freire, A. K., Aguiar, R., Nogueira, R. S., Araújo, F. E., Souza, D., ... Arau, M. P. De. (2010). Molecular methods for the diagnosis and characterization of Cryptococcus: a review. *Can. J. Microbiol.*, 56(September 2015), 445–458. <http://doi.org/10.1139/W10-030>
- Costa-de-Oliveira, S., Pina-Vaz, C., Mendonça, D., & Gonçalves Rodrigues, A. (2008). A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 27(5), 365–374. <http://doi.org/10.1007/s10096-007-0448-4>
- D'Mello, J. P. F., Placinta, C. M., & Macdonald, a. M. C. (1999). Fusarium mycotoxins: A review of global implications for animal health, welfare and productivity. *Animal Feed Science and Technology*, 80(3-4), 183–205. [http://doi.org/10.1016/S0377-8401\(99\)00059-0](http://doi.org/10.1016/S0377-8401(99)00059-0)
- Dalyan Cilo, B., Al-Hatmi, a. M. S., Seyedmousavi, S., Rijs, a. J. M. M., Verweij, P. E., Ener, B., ... van Diepeningen, a. D. (2015). Emergence of fusarioses in a university hospital in Turkey during a 20-year period. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 1683–1691. <http://doi.org/10.1007/s10096-015-2405-y>
- Debourgogne, A., Favreau, S., Ladrière, M., Bourry, S., & Machouart, M. (2014). Characteristics of Pneumocystis pneumonia in Nancy from January 2007 to April 2011 and focus on an outbreak in nephrology. *Journal de Mycologie Médicale / Journal of Medical Mycology*, 24(1), 19–24. <http://doi.org/10.1016/j.mycmed.2013.10.003>
- Demain, A. L. (2000). Small bugs, big business: the economic power of the microbe. *Biotechnology Advances*, 18(6), 499–514. [http://doi.org/10.1016/S0734-9750\(00\)00049-5](http://doi.org/10.1016/S0734-9750(00)00049-5)

- Diekema, D., Arbefeville, S., Boyken, L., Kroeger, J., & Pfaller, M. (2012). The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 73(1), 45–48. <http://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.02.001>
- Dignani, M. C., & Anaissie, E. (2004). Human fusariosis. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 10 Suppl 1(s1), 67–75. <http://doi.org/10.1111/j.1470-9465.2004.00845.x>
- Eppes, S. C., Turner, B. J., & Markson, L. E. (1994). Pneumocystis carinii pneumonia in children with perinatally acquired HIV infection. *Jama*, 271(2), 102; author reply 103. Retrieved from 8264058
- Escrivá, L., Font, G., & Manyes, L. (2015). In vivo toxicity studies of fusarium mycotoxins in the last decade: A review. *Food and Chemical Toxicology*, 78, 185–206. <http://doi.org/10.1016/j.fct.2015.02.005>
- Faria-Ramos, I., Neves-Maia, J., Ricardo, E., Santos-Antunes, J., Silva, A. T., Costa-de-Oliveira, S., ... Pina-Vaz, C. (2014). Species distribution and in vitro antifungal susceptibility profiles of yeast isolates from invasive infections during a Portuguese multicenter survey. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 33(12), 2241–2247. <http://doi.org/10.1007/s10096-014-2194-8>
- Garbin, L. M., Cristina, R., Pereira, D. C., Titareli, F., & Martins, M. (2011). Medidas utilizadas na prevenção de infecções em transplante de células- tronco hematopoéticas : evidências para a prática 1, 19(3).
- Gow, N. A. R., van de Veerdonk, F. L., Brown, A. J. P., & Netea, M. G. (2011). Candida albicans morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. *Nature Reviews Microbiology*, 10(2), 112–122. <http://doi.org/10.1038/nrmicro2711>
- Gullo, F. P., Rossi, S. A., Sardi, J. de C. O., Teodoro, V. L. I., Mendes-Giannini, M. J. S., & Fusco-Almeida, A. M. (2013). Cryptococcosis: epidemiology, fungal resistance, and new alternatives for treatment. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 32(11), 1377–1391. <http://doi.org/10.1007/s10096-013-1915-8>
- Harris, J. R., Lockhart, S. R., Debess, E., Marsden-Haug, N., Goldoft, M., Wohrle, R., ... Chiller, T. (2011). Cryptococcus gattii in the United States: clinical aspects of infection with an emerging pathogen. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 53(12), 1188–95. <http://doi.org/10.1093/cid/cir723>

- Hedayati, M. T., Pasqualotto, A. C., Warn, P. A., Bowyer, P., & Denning, D. W. (2007). *Aspergillus flavus*: human pathogen, allergen and mycotoxin producer. *Microbiology*, 153(6), 1677–1692. <http://doi.org/10.1099/mic.0.2007/007641-0>
- Hoffmann, K., Pawłowska, J., Walther, G., Wrzosek, M., de Hoog, G. S., Benny, G. L., ... Voigt, K. (2013). The family structure of the Mucorales: A synoptic revision based on comprehensive multigene-genealogies. *Persoonia Mol Phylogeny Evol Fungi*, 30, 57–76. <http://doi.org/10.3767/003158513X666259>
- Ibrahim, A. S., Spellberg, B., Walsh, T. J., & Kontoyiannis, D. P. (2012). Pathogenesis of Mucormycosis. *Clinical Infectious Diseases*, 54(suppl 1), S16–S22. <http://doi.org/10.1093/cid/cir865>
- Keller, N. P., Turner, G., & Bennett, J. W. (2005). Fungal secondary metabolism — from biochemistry to genomics. *Nature Reviews Microbiology*, 3(12), 937–947. <http://doi.org/10.1038/nrmicro1286>
- Kendrick, B. (2001). Fungi and the History of Mycology. *Encyclopedia of Life Sciences*, (1), 1–17. <http://doi.org/10.1002/9780470015902.a0002320.pub2>
- Kiertiburanakul, S., Thibbadee, C., & Santanirand, P. (2007). Invasive aspergillosis in a tertiary-care hospital in Thailand. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*, 90(5), 895–902. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596043>
- Kim, J., & Sudbery, P. (2011). *Candida albicans*, a major human fungal pathogen. *Journal of Microbiology (Seoul, Korea)*, 49(2), 171–177. <http://doi.org/10.1007/s12275-011-1064-7>
- Kindo, A., & Giri, S. (2012). A review of *Candida* species causing blood stream infection. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 30(3), 270. <http://doi.org/10.4103/0255-0857.99484>
- Lanternier, F., Dannaoui, E., Morizot, G., Elie, C., Garcia-Hermoso, D., Huerre, M., ... Lortholary, O. (2012). A global analysis of mucormycosis in France: The RetroZygo study (2005-2007). *Clinical Infectious Diseases*, 54(SUPPL. 1), 35–43. <http://doi.org/10.1093/cid/cir880>
- Latgé, J. P. (1999). *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(2), 310–350.
- Lewis, R. E., Cahyame-Zuniga, L., Leventakos, K., Chamilos, G., Ben-Ami, R., Tamboli, P., ... Kontoyiannis, D. P. (2013). Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: A 20-year autopsy study. *Mycoses*, 56, 638–645. <http://doi.org/10.1111/myc.12081>

- Lortholary, O., Gangneux, J. P., Sitbon, K., Lebeau, B., de Monbrison, F., Le Strat, Y., ... Bretagne, S. (2011). Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: The SAIF network (2005-2007). *Clinical Microbiology and Infection*, 17(12), 1882–1889. <http://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03548.x>
- Maini, R., Henderson, K. L., Sheridan, E. A., Lamagni, T., Nichols, G., Delpech, V., & Phin, N. (2013). Increasing Pneumocystis pneumonia, England, UK, 2000-2010. *Emerging Infectious Diseases*, 19(3), 386–92. <http://doi.org/10.3201/eid1903.121151>
- Maziero, M. T., & Bersot, L. D. S. (2010). Micotoxinas em alimentos produzidos no brasil. *Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais*, 12(1), 89–99.
- Miceli, M. H., & Kauffman, C. A. (2015). Treatment Options for Mucormycosis. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, 7(3), 142–154. <http://doi.org/10.1007/s40506-015-0050-8>
- Morris, A., & Norris, K. A. (2012). Colonization by Pneumocystis jirovecii and Its Role in Disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(2), 297–317. <http://doi.org/10.1128/CMR.00013-12>
- Moss, M. O. (2002). mycotoxin review 2. Fusarium.pdf. *Mycologist*, 16, 158–161.
- Motta, A. L., Almeida, G. M. D. De, Almeida Júnior, J. N. De, Burattini, M. N., & Rossi, F. (2010). Candidemia epidemiology and susceptibility profile in the largest Brazilian teaching hospital complex. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases : An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 14(5), 441–448. [http://doi.org/10.1016/S1413-8670\(10\)70091-X](http://doi.org/10.1016/S1413-8670(10)70091-X)
- Pagano, L., Valentini, C. G., Posteraro, B., Girmenia, C., Ossi, C., Pan, A., ... Viviani, M. (2009). Zygomycosis in Italy: a survey of FIMUA-ECMM (Federazione Italiana di Micopatologia Umana ed Animale and European Confederation of Medical Mycology). *Journal Of Chemotherapy (Florence, Italy)*, 21(3), 322–329. Retrieved from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=19567354&site=ehost-live>
- Párola, A. G. (2011). Estudo Epidemiológico de Candidíase Invasiva na Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital Egas Moniz - Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, 166.
- Petríkkos, G., & Skiada, a. (2014). Epidemiology of mucormycosis in Europe Distribution of underlying conditions. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 20 Suppl 6, 67–73. <http://doi.org/10.1111/1469-0691.12563>

- Pistol, G. C., Gras, M. A., Marin, D. E., Israel-Roming, F., Stancu, M., & Taranu, I. (2014). Natural feed contaminant zearalenone decreases the expressions of important pro- and anti-inflammatory mediators and mitogen-activated protein kinase/NF- κ B signalling molecules in pigs. *The British Journal of Nutrition*, 111(3), 452–64. <http://doi.org/10.1017/S0007114513002675>
- Posteraro, B., Vella, A., Cogliati, M., De Carolis, E., Florio, A. R., Posteraro, P., ... Tortorano, A. M. (2012). Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry-based method for discrimination between molecular types of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(7), 2472–2476. <http://doi.org/10.1128/JCM.00737-12>
- Rennert, G., Rennert, H. S., Pitlik, S., Finkelstein, R., & Kitzes-Cohen, R. (2000). Epidemiology of Candidemia - A Nationwide Survey in Israel. *Infection*, 28(1), 26–29. <http://doi.org/10.1007/s150100050006>
- Saegeman, V., Maertens, J., Meersseman, W., Spriet, I., Verbeken, E., & Lagrou, K. (2010). Increasing incidence of Mucormycosis in university hospital, Belgium. *Emerging Infectious Diseases*, 16(9), 1456–1458. <http://doi.org/10.3201/eid1609.100276>
- Saleh, D., Milazzo, J., Adreit, H., Tharreau, D., & Fournier, E. (2012). Asexual reproduction induces a rapid and permanent loss of sexual reproduction capacity in the rice fungal pathogen *Magnaporthe oryzae*: results of in vitro experimental evolution assays. *BMC Evolutionary Biology*, 12(1), 42. <http://doi.org/10.1186/1471-2148-12-42>
- Smith, I. M., Stephan, C., Hogardt, M., Klawe, C., Tintelnot, K., & Rickerts, V. (2015). Cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii* in Germany from 2004–2013. *International Journal of Medical Microbiology*. <http://doi.org/10.1016/j.ijmm.2015.08.023>
- Sokulska, M., Kicia, M., Wesołowska, M., & Hendrich, A. B. (2015). *Pneumocystis jirovecii*—from a commensal to pathogen: clinical and diagnostic review. *Parasitology Research*. <http://doi.org/10.1007/s00436-015-4678-6>
- Spies, F. S., de Oliveira, M. B., Krug, M. S., Severo, C. B., Severo, L. C., & Vainstein, M. H. (2014). Cryptococcosis in Patients Living with Hepatitis C and B Viruses. *Mycopathologia*, 179(3-4), 307–312. <http://doi.org/10.1007/s11046-014-9843-4>
- Steinbach, W. J., Marr, K. A., Anaissie, E. J., Azie, N., Quan, S.-P., Meier-Kriesche, H.-U., ... Horn, D. L. (2012). Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH Alliance registry. *Journal of Infection*, 65(5), 453–464. <http://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.08.003>

- Sudbery, P. E. (2011). Growth of *Candida albicans* hyphae. *Nature Reviews Microbiology*, 9(10), 737–748. <http://doi.org/10.1038/nrmicro2636>
- Thammahong, A., Thayidathara, P., Suksawat, K., & Chindamporn, A. (2015). Invasive *Aspergillus* Infections in a Thai Tertiary-Care Hospital during 2006-2011, (May), 298–306.
- Torres-Narbona, M., Guinea, J., Martinez-Alarcon, J., Munoz, P., Pelaez, T., & Bouza, E. (2008). Workload and clinical significance of the isolation of zygomycetes in a tertiary general hospital. *Medical Mycology*, 46(3), 225–230. <http://doi.org/10.1080/13693780701796973>
- Tortorano, A. M., Prigitano, A., Esposto, M. C., Arsic Arsenijevic, V., Kolarovic, J., Ivanovic, D., ... Drogari Apiranthitou, M. (2014). European Confederation of Medical Mycology (ECMM) epidemiological survey on invasive infections due to *Fusarium* species in Europe. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 33(9), 1623–1630. <http://doi.org/10.1007/s10096-014-2111-1>
- Vermeulen, E., Maertens, J., Meersseman, P., Saegeman, V., Dupont, L., & Lagrou, K. (2014). Invasive *Aspergillus niger* complex infections in a Belgian tertiary care hospital. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(5), O333–O335. <http://doi.org/10.1111/1469-0691.12394>
- Walsh, T. J., Anaissie, E. J., Denning, D. W., Herbrecht, R., Kontoyiannis, D. P., Marr, K. A., ... Patterson, T. F. (2008). Treatment of Aspergillosis : Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America, 46, 327–360. <http://doi.org/10.1086/525258>